



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 31/40, 31/54, C07D 279/12, 295/14, 491/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/23290</p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月4日(04.06.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04267</p> <p>(22) 国際出願日 1997年11月21日(21.11.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/313476 1996年11月25日(25.11.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)</p> <p>長瀬 博(NAGASE, Hiroshi)(JP/JP) 〒247 神奈川県鎌倉市梶原2-10-4 Kanagawa, (JP)</p> <p>内海 潤(UTSUMI, Jun)(JP/JP) 〒240 神奈川県横浜市保土ヶ谷区初音ヶ丘17-1-606 Kanagawa, (JP)</p> <p>遠藤 孝(ENDOH, Takashi)(JP/JP) 〒253 神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4 Kanagawa, (JP)</p> <p>田中利明(TANAKA, Toshiaki)(JP/JP) 〒249 神奈川県逗子市沼間1-11-24 Kanagawa, (JP)</p>		<p>亀井淳三(KAMEI, Junzo)(JP/JP) 〒236 神奈川県横浜市金沢区柴町391 マリンシティ金沢文庫C-504 Kanagawa, (JP)</p> <p>川村邦昭(KAWAMURA, Kuniaki)(JP/JP) 〒248 神奈川県鎌倉市津西1-20-33 1-1 Kanagawa, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, NO, NZ, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: ANTIPRURITIC AGENT</p> <p>(54)発明の名称 止痒剤</p> <p>(57) Abstract An antipruritic agent comprising as the active ingredient an opioid k receptor agonist useful for the treatment of pruritus in various diseases accompanied by pruritus, and novel morphinane quaternary ammonium salt derivatives and morphinane N-oxide derivatives.</p>		

(57) 要約

本発明は各種の痒みを伴う疾患における痒みの治療に有用なオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤、ならびに新規なモルヒナン4級アンモニウム塩誘導体およびモルヒナン-N-オキシド誘導体を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BB	ババルバドス	GM	ガナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BEE	ベルギー	CN	中国	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BFG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MR	モロッコ	UG	ウガンダ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	KR	韓国	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KG	キルギス	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KZ	韓国	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	LC	セント・ルシア	RU	ロシア		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LS	レソト	SG	シンガポール		
ES	スペイン			SI	スロベニア		
				SK	スロヴァキア		
				SL	シエラレオネ		

## 明細書

## 止痒剤

## 技術分野

本発明は、各種の痒みを伴う疾患における痒みの治療に有用なオピオイドκ受容体作動性化合物およびこれを含んでなる止痒剤に関する。

## 背景技術

痒み（そう痒）は、皮膚特有の感覚で、炎症を伴う様々な皮膚疾患に多く見られるが、ある種の内科系疾患（悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、痛風、甲状腺疾患、血液疾患、鉄欠乏）や妊娠、寄生虫感染が原因となる場合や、ときには薬剤性や心因性で起きることもある。

痒みは主観的な感覚であるため数量的に客観的に評価することが難しく、痒みの発現メカニズムはまだ十分に解明されていない。

現在のところ、痒みを引き起こす刺激物質としては、ヒスタミン、サブスタンスP、ブラジキニン、プロテイナーゼ、プロスタグランジン、オピオイドペプチドなどが知られている。痒みとしての知覚は、これらの痒み刺激物質が表皮－真皮境界部に存在する多刺激対応性の神経終末（痒み受容器）に作用し、生じたインパルスが脊髄視床路→視床→大脳皮質の順に達することで起こると考えられている（宮地良樹著、皮膚そう痒治療へのアプローチ、p. 22、1996、先端医学社）。

痒みは患者本人にとっては非常に不快な症状であり、重度の場合には日常生活を営むのにも重大な障害となってくる。痒みの治療には、まず第一に皮膚炎や原因となる基礎疾患の治療が必要となるが、特に皮膚疾患の場合には、掻破によってその症状が悪化するため、痒みそのものに対する治療も同時に行う必要がある。

掻破は、それによって皮膚が傷つけられて皮膚のバリアー機能が障害されて、物理的刺激や化学的刺激に対する侵襲や細菌感染を受けやすくなるということで、皮膚炎の最大の増悪因子となる。また、皮膚表皮は薄く弱くなってしまうため、

神経が過敏となって、さらに痒みを感じやすくなり、その結果、また掻破を繰り返すという悪循環に陥ることも多い。

たとえば、就寝中に痒みを感じて皮膚を掻く時間は、健常人では全睡眠時間の0.1%に過ぎないものの、重症のアトピー性皮膚炎患者では平均24%にも達している。仮に8時間睡眠とすると、約2時間も皮膚を掻きむしっていることになり、この就寝中の掻破がアトピー性皮膚炎を増悪させ、アトピー皮疹形成の一因になっていることが明らかになってきた（日経メディカル、1996年7月10日号、p13）。

このように、特に強い痒みを伴う皮膚疾患においては、そう痒を治療すること自体がそのまま根本治療にもつながると考えられる。

そう痒が治療対象となる具体的な皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠が特に問題となる。

このようなそう痒の治療には、内服剤として抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤などが主に用いられ、また外用剤としては、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド外用剤、非ステロイド系抗消炎剤、カンフル、メントール、フェノール、サリチル酸、タール、クロタミトン、カプサイシンなど保湿剤（尿素、ヒルドイド、ワセリンなど）が用いられる。しかし内服剤の場合、作用発現までに時間のかかることや、中枢神経抑制作用（眠気、倦怠感）、消化器系に対する障害などの副作用が問題となっている。一方、外用剤の場合では、止痒効果が十分でないことや特にステロイド外用剤では長期使用における副腎機能低下やリバウンドなどの副作用が問題となっている。

オピオイドと痒みについては、オピオイドが鎮痛作用を有する一方で痒みのケミカルメディエーターとしても機能することが知られていた。 $\beta$ -エンドルフィンやエンケファリンのような内因性オピオイドペプチドが痒みを起こすことが報告された（B. Fjeller Acta, Dermatol-Venerol.）。

61 (suppl. 97), 1-34, 1981) のを始めとして、モルヒネやオピオイド化合物を硬膜外や髄腔内に投与した場合も副作用として痒みが惹起されることが明らかとなった (J. H. Jaffe and W. R. Martin, Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan, New York, 1985)。その一方で、モルヒネの髄腔内投与によって惹起された痒みがモルヒネ拮抗薬であるナロキソンによって抑制されたこと (J. Bernstein et al., J. Invest. Dermatol., 78, 82-83, 1982) や肝障害の胆汁鬱血患者で内因性オピオイドペプチドの上昇によって惹起された強い痒みが、オピオイド拮抗薬であるナルメフェンによって抑制されたこと (J. R. Thornton and M. S. Losowsky, Br. Med. J., 297, 1501-1504, 1988) も明らかとなり、統一の見解として、オピオイド系作動薬は痒みを惹起する作用があり、逆にその拮抗薬には止痒作用があるとされた。また最近でも、アトピー性皮膚炎の子供の血清中の $\beta$ -エンドルフィン濃度が健常児のそれより有意に高いことが見いだされ、オピオイド拮抗薬がアトピー性皮膚炎の痒みに有効であろうことが報告された (S. Georgala et al., J. Dermatol. Sci., 8, 125-128, 1994)。

このように、従来よりオピオイド系作動薬は痒みを惹起し、その拮抗薬が止痒剤としての可能性があるとされてきた。しかし、オピオイド系拮抗薬を止痒剤として応用することは現在までのところ実用化されていない。

本発明の目的は、上記の問題点を解決した止痒作用が極めて速くて強いオピオイド $\kappa$ 受容体作動薬およびこれを含んでなる止痒剤を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明はオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物およびこれを有効成分とする止痒剤である。

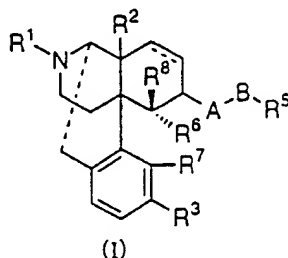
#### 図面の簡単な説明

図 1 は実施例 11 の結果を示したものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

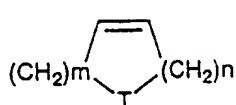
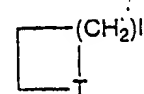
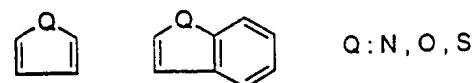
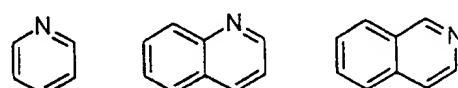
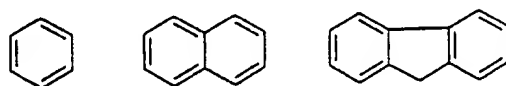
オピオイド受容体には、 $\mu$ 、 $\delta$ 、および $\kappa$ 受容体の存在が知られており、それぞれを選択的に刺激する内因性オピオイドペプチドが既に発見されている。即ち、先に述べた $\mu$ および $\delta$ 受容体作動薬として同定された $\beta$ -エンドルフィンやエンケファリン、および $\kappa$ 受容体作動性の内因性オピオイドペプチドとして同定されたダイノルフィンである。しかし、ダイノルフィン自体を含め、 $\kappa$ 受容体作動薬の痒みに対する作用は何ら明らかにされておらず、本発明によって初めて明らかにされた。

本発明でいう $\kappa$ 受容体作動薬はオピオイド $\kappa$ 受容体に作動性を示すものであればその化学構造的的特異性にとらわれるものではないが、 $\mu$ および $\delta$ 受容体よりも $\kappa$ 受容体に高選択性であることが好ましい。より具体的には、オピオイド $\kappa$ 受容体作動性を示すモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられ、中でも一般式 (I)



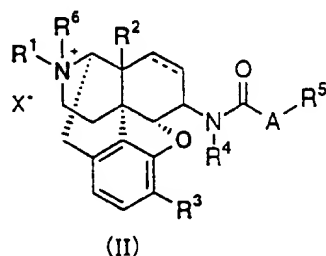
[式中、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリル、炭素数 1 から 5 のフラン-2-イルアルキルまたは炭素数 1 から 5 のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは $-NR^9R^{10}$ を表し、 $R^9$ は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^{10}$ は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは $-C(=O)R^{11}$ を表し、 $R^{11}$ は、水素、フェニルまたは炭素数 1 から 5 のアルキル

ルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ または $-XSO_2-$ （ここでX、Y、Zは各々独立して $NR^4$ 、SまたはOを表し、 $R^4$ は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、式中 $R^4$ は同一または異なってもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖もしくは分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、2重結合および/または3重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖もしくは分岐の飽和もしくは不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接Aに結合することはない、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）を表し、 $R^5$ は水素または下記の基本骨格：



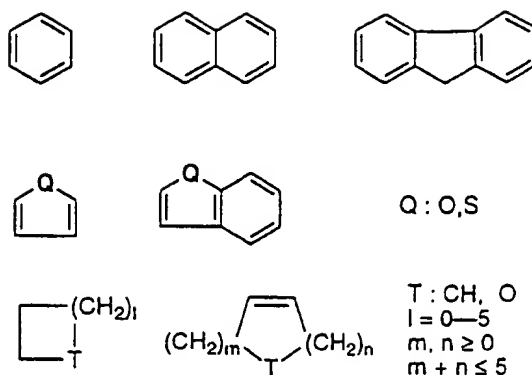
T: CH, N, S, O  
 $l = 0 - 5$   
 $m, n \geq 0$   
 $m + n \leq 5$

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 $R^6$ は水素、 $R^7$ は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、もしくは、 $R^6$ と $R^7$ は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 $R^8$ は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは炭素数 1 から 5 のアルカノイルを表す。また、一般式 (I) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド  $\kappa$  受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式 (II)

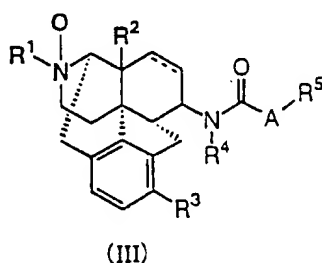


[式中、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニルまたはアリルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、 $R^4$ は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分枝アルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、 $A$ は炭素数 1 から 6 のアルキレン、 $-CH=CH-$ 、または $-C\equiv C-$ を表し、 $R^5$ は下記の基本骨格：



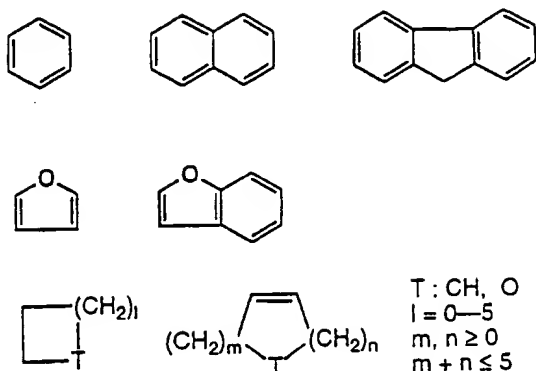


のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 $R^6$  は炭素数 1 から 5 のアルキルまたはアリルであり、 $X^-$  はその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式 (II) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド  $\kappa$  受容体作動性化合物であり、または一般式 (III)



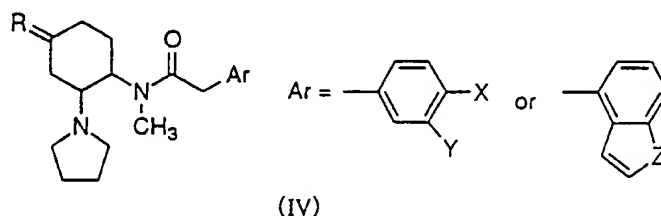
[式中、 $\cdots$  は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$  は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニルまたはアリルを表し、 $R^2$  は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^3$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、 $R^4$  は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、A は炭素数 1 から 6 のアルキレン、-

CH=CH-または-C≡C-を表し、R<sup>5</sup>は下記の基本骨格：

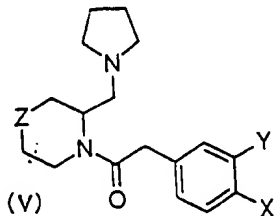


のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい）を表す。また、一般式（III）は（+）体、（-）体、（±）体を含む］で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である。

モルヒナン誘導体以外の止痒用途に用いる物質としては一般式（IV）

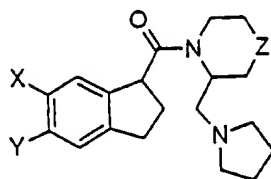


〔式中、Rは2つの水素または-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、XおよびYは水素または塩素であり、ZはOまたはSを表す。また、一般式（IV）は（+）体、（-）体、（±）体を含む］で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式（V）



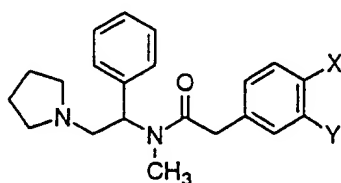
〔式中、Xは水素、塩素またはトリフルオロメチルであり、Yは水素または塩素

であり、Zは $\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ または $\text{NCO}_2\text{CH}_3$ を表す。また、一般式(V)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩であり、または一般式(VI)



(VI)

[式中、X、Yは水素または塩素であり、Zは $\text{CH}_2$ 、OまたはSを表す。また、一般式(VI)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩であり、または一般式(VII)



(VII)

[式中、X、Yは水素または塩素を表す。また、一般式(VII)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩である。これら $\kappa$ 受容体作動薬は一種のみならず数種を有効成分として使用され得る。

治療対象となる具体的なそう痒を伴う皮膚疾患としては、アトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠に起因するそう痒が特に対象として挙げられる。さらに、眼科や耳鼻咽喉科の疾患に伴うで痒みにも適用し得る。

本  $\kappa$  受容体作動薬の一般式 (I) に示す化合物中、 $R^1$  としては炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリル、炭素数 1 から 5 のフラン-2-イル-アルキル、炭素 1 から 5 のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

$R^2$  としては、水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピル、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましく、さらに水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、ジメチルアミノ、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

$R^3$  としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましく、特にヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

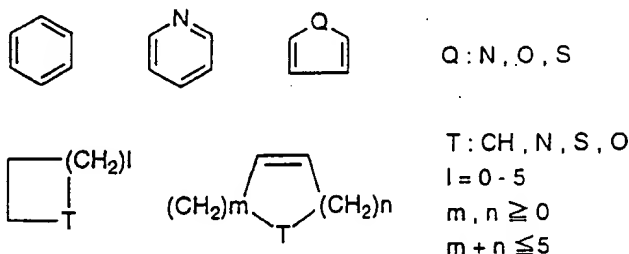
A としては、具体的には、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4SO_2-$ 、 $-OSO_2-$  が好ましく、特に  $-NR^4C(=O)-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4SO_2-$  が好ましい。あるいは、 $-XC(=Y)-$  (ここで、X は  $NR^4$ 、S、または O を表し、Y は O を表し、 $R^4$  は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ 、または  $-XSO_2-$  (ここで、X は  $NR^4$  を表し、Y は O または S を表し、Z は  $NR^4$  または O を表し、 $R^4$  は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す)、さらには  $-XC(=Y)-$  または  $-XC(=Y)Z-$  (ここで、X は  $NR^4$  を表し、Y は O を表し、Z は O を表し、 $R^4$  は炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) が好ましい。中でも  $-XC(=Y)-$  (ここで、X は  $NR^4$  を表し、Y は O を表し、 $R^4$  は炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) が好ましい。

$R^4$  としては、水素、炭素数 1 から 5 の直鎖または分枝アルキルが好ましく、特に炭素 1 から 5 の直鎖または分枝アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、

ブチル、イソブチルが好ましい。

Bとしては、 $-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim10$ )、 $-(CH_2)_n-C(=O)-$  ( $n=1\sim4$ )、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ ) が好ましく、特に $-(CH_2)_n-$  ( $n=1\sim3$ )、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$  が好適な例として挙げられる。中でも炭素数1から3の直鎖アルキレン、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、または $-CH_2S-$  がさらに好ましい。特に $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$  が好ましい。(もちろん、これら好ましい例には上述の各種置換基による置換、置き換えがあるものも含まれる。)

R<sup>5</sup>としては、水素または下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい）が好ましく、また上記R<sup>5</sup>の中でも水素、フェニル、チエニル、フラニル（ただしこれら有機基は炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい）が好ましい。

より具体的な例としては水素、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、パーフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

$R^6$ 、 $R^7$ としては、一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ が好ましく、特に一緒になって $-O-$ が好ましい。

$R^8$ としては、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルが好ましく、中でも水素、メチル、エチル、プロピルが好適な例として挙げられ、特に水素が好ましい。

これら一般式(I)に示す $\kappa$ 受容体作動薬は、日本特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。

また、一般式(II)に示す化合物は、モルヒナン系の新規な4級アンモニウム塩誘導体で、オピオイド $\kappa$ 受容体作動薬である。式中、 $R^1$ としては炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル

ル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリルが好ましい。さらに好適にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、アリルである。

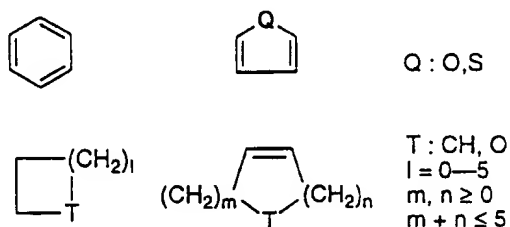
$R^2$ としては水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピルが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

$R^3$ としては水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

$R^4$ としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、炭素数6から12のアリールが好ましく、特に炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

Aとしては、炭素数1から6のアルキレン、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ が好ましく、中でも $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ が好ましい。

$R^5$ としては、下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、特にフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、

3, 4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、3-フランニル、2-フランニル、3-チエニル、2-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

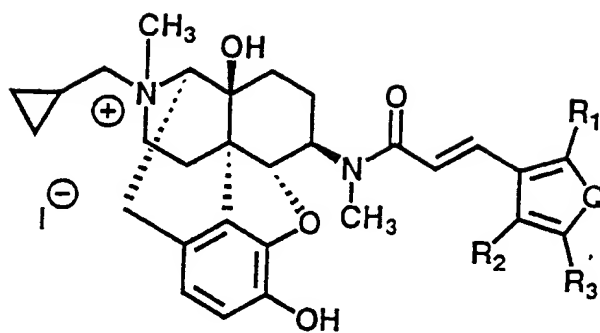
R<sup>6</sup>としては、炭素数1から5のアルキル、アリルが好ましく、特にメチルが好ましい。

薬理学的に好ましい対イオン付加塩X<sup>-</sup>としては、ヨウ化物イオン、臭素化物イオン、塩素化物イオン、メタンスルホナート等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式(II)の化合物の具体例を表1に示す。なお、一般式(II)の化合物は(+)体、(-)体、(±)体を包含する。



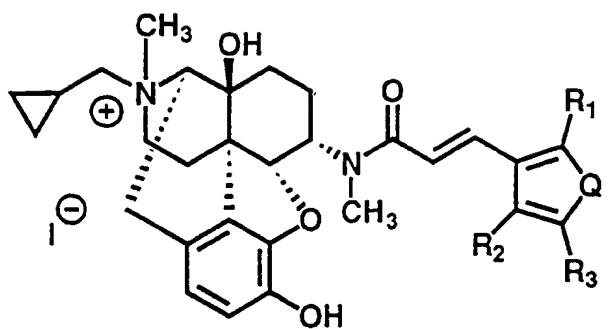
表 1



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

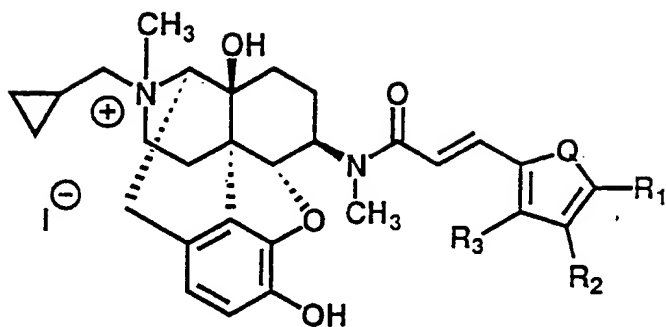
表 1 の続き



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

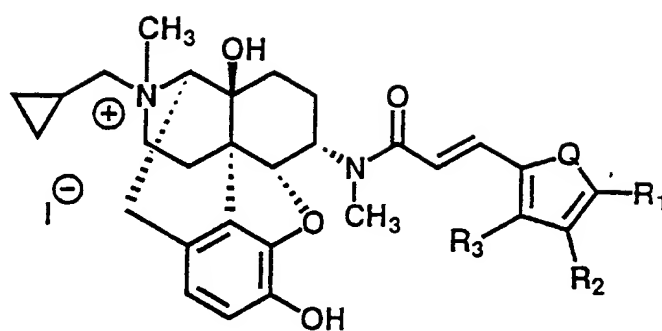
表 1 の続き



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

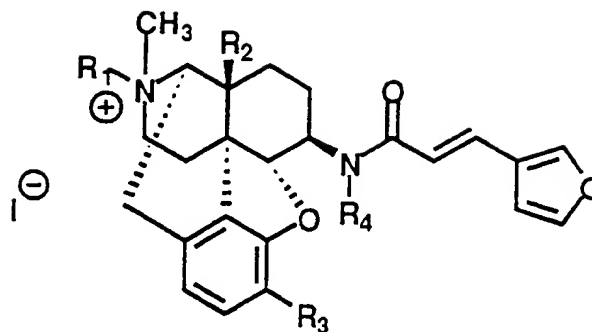
表 1 の続き



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

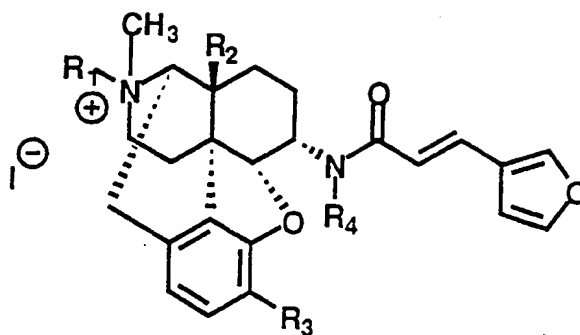
表1の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OH	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OAc	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OAc	OH	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OAc	OAc	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OAc	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OAc	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OH	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OH	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OH	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OH	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	OH	OAc	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OH	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OAc	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OAc	OH	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OAc	OAc	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OAc	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OAc	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OH	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OH	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OH	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OH	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	OAc	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

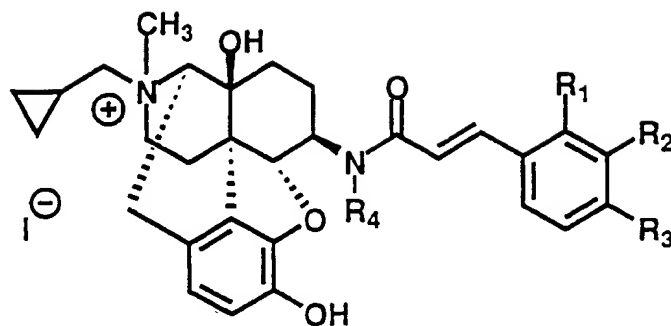
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

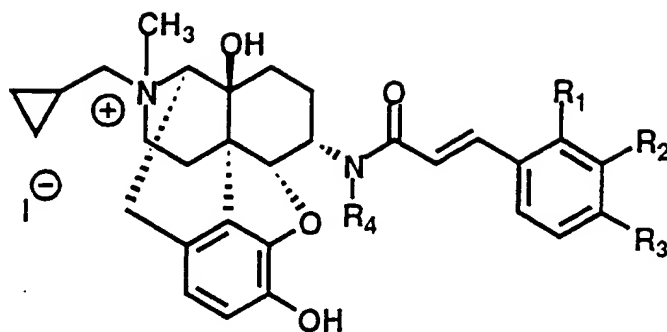
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

表 1 の続き

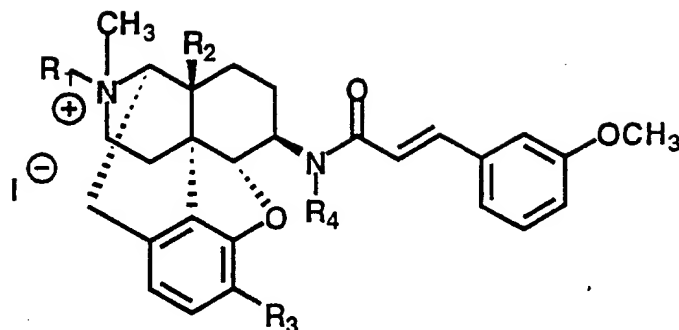


R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9



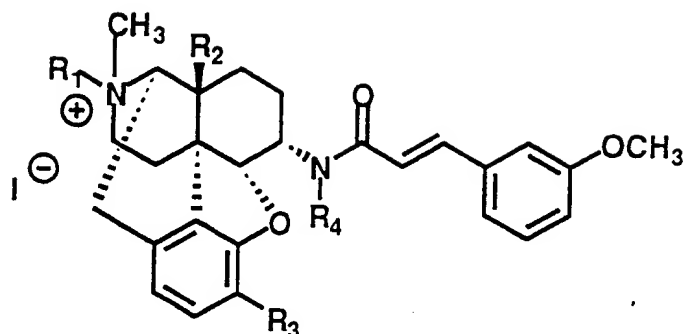
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

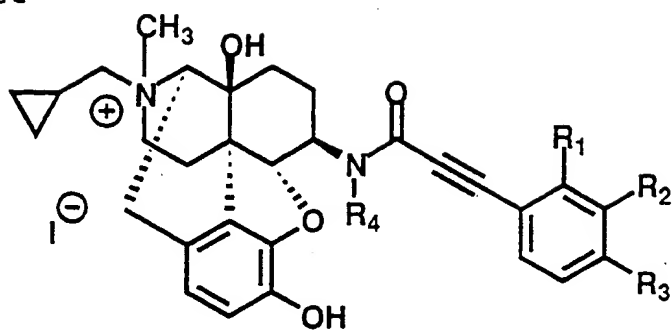
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

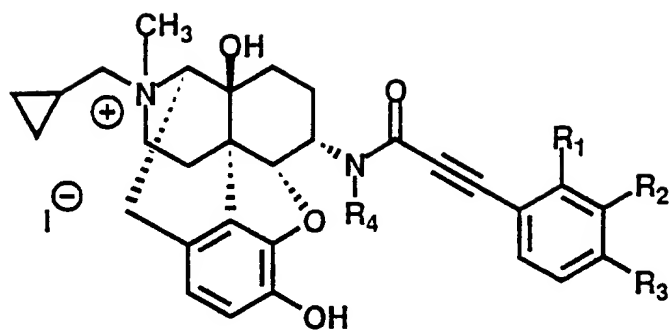
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

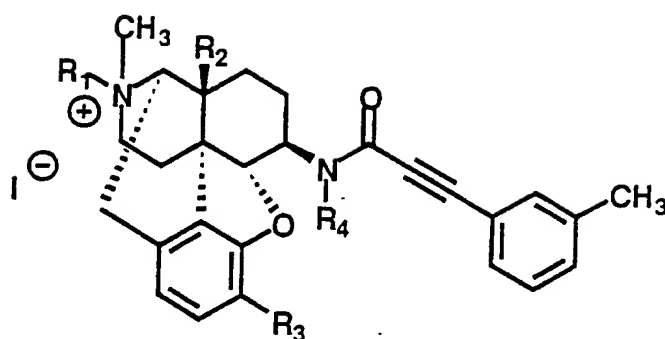
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

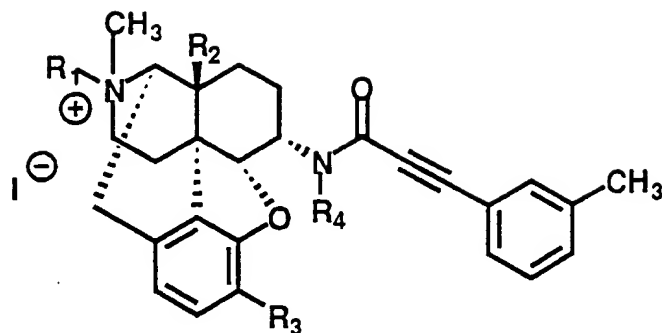
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

表 1 の続き



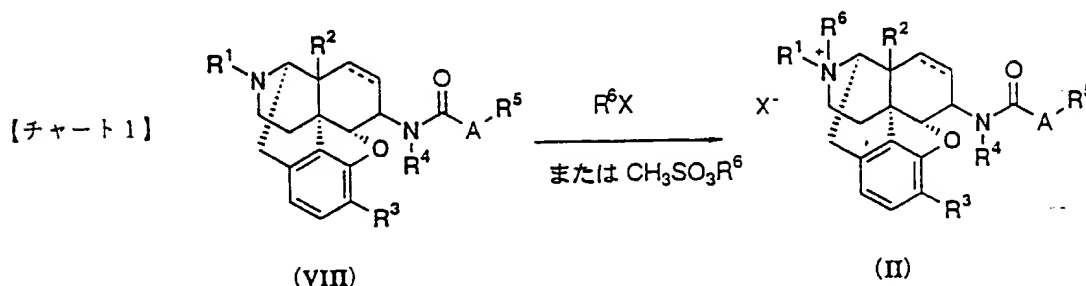
R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

本発明の一般式 (II) の化合物は、具体的には以下の方法によって得ることが

できる。

一般的にはチャート 1 に示すように、一般式 (VIII) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および A は一般式 (II) の定義に同じ) で表される 17 位 3 級アミンをハロゲン化アルキル、メタンスルホン酸エステルなどのアルキル化剤で 4 級アンモニウム塩化することにより得ることができる。



$R^6X$  は、ハロゲン化アルキルを表し、 $CH_3SO_3R^6$  は、メタンスルホン酸アルキルを表す。

このアルキル化に用いる一般式 (VIII) の 17 位 3 級アミン体は、日本特許第 2525552 号に示される方法に従って製造することができる。

一般式 (VIII) の 17 位 3 級アミンを 4 級アンモニウム塩に転化するのに使用できるアルキル化剤は多数存在する。ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化アリル、メタンスルホン酸メチル、ジメチル硫酸は比較的、迅速に反応して 4 級アンモニウム塩を生成するので便利である。しかしながら、その他のアルキル化剤、例えば臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、臭化アリル、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチルおよび塩化アリルなどを用いてもよい。溶媒としては、メチレンクロリド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、第 3 ブタノールまたはアセトンを単独あるいは混合して反応媒質として用いてよい。反応温度は、 $0^{\circ}\text{C}$  ~ 溶媒の沸点、より好ましくは室温 ~ 溶媒の沸点の温度で、1 日間 ~ 14 日間、より好ましくは 1 日間 ~ 10 日間、封管あるいは常圧で行う。前記アルキル化剤は 3 級アミン 1 当量に対し 1 当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば 0.1 当量 ~ 5.0 当量過剰あるいはそれ以上の過剰のアルキル化剤を用いてもよい。また、塩基

として、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを 3 級アミン 1 当量に対して 1 当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば 0.1 当量～5.0 当量過剰あるいはそれ以上の過剰の塩基を用いてもよい。

また、一般式 (III) に示す化合物は、新規なモルヒナン 17 位 N-オキシド誘導体で、オピオイド  $\kappa$  受容体作動薬である。式中、 $R^1$  としては炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリルが好ましい。さらに好適にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、アリルが挙げられる。

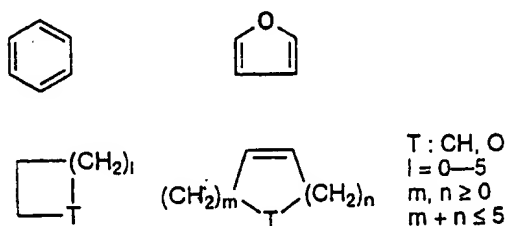
$R^2$  としては水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピルが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

$R^3$  としては水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

$R^4$  としては、水素、炭素数 1 から 5 の直鎖または分岐アルキル、フェニルが好ましく、特に炭素数 1 から 5 の直鎖または分岐アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

A としては、炭素数 1 から 6 のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$  が好ましく、中でも  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$  が好ましい。

$R^5$  としては、下記の基本骨格：



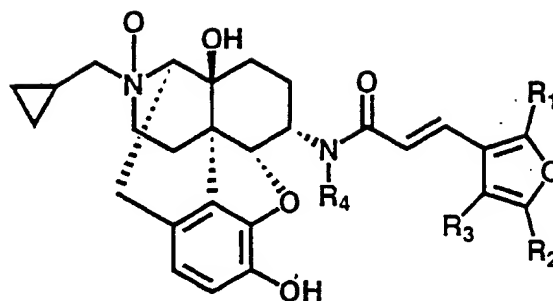
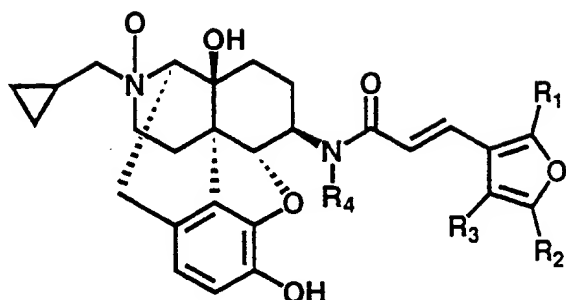
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 の



アルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい) が好ましく、特にフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-フラニル、3-フラニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式 (III) の化合物の具体例を表 2 に示す。なお、一般式 (III) の化合物は (+) 体、(-) 体、(±) 体を包含する。

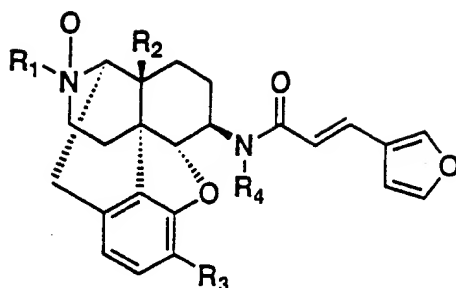
表 2



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

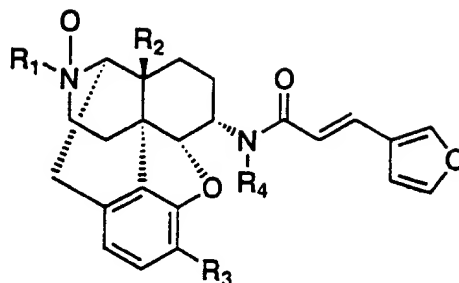
R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

表 2 の続き



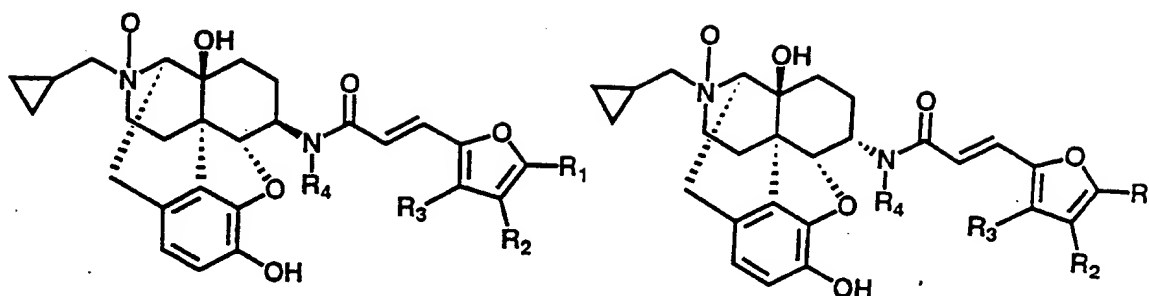
R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OAc	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

表 2 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

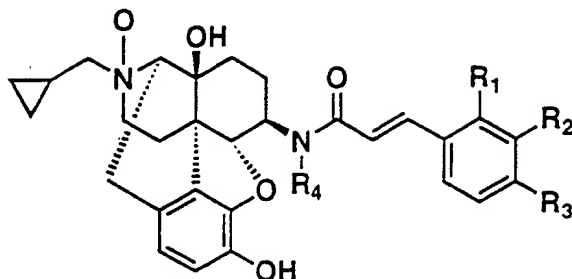
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
Cl	H	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
Br	H	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
F	H	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
Cl	H	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
Br	H	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
F	H	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

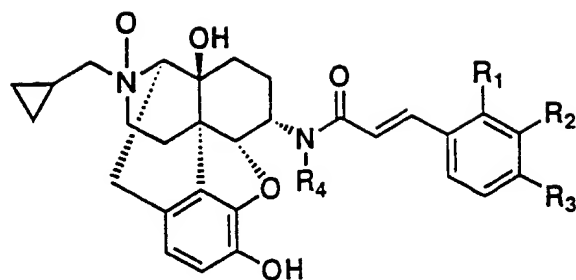
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CH3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

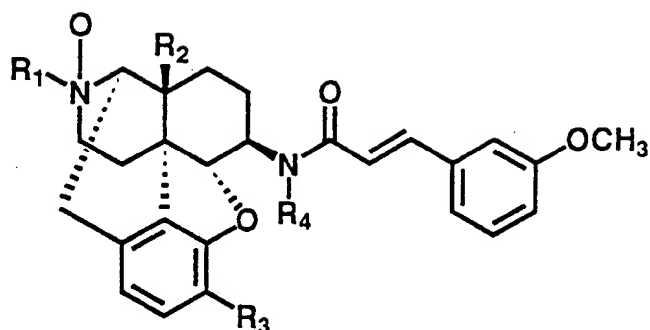
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CH3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

表 2 の続き

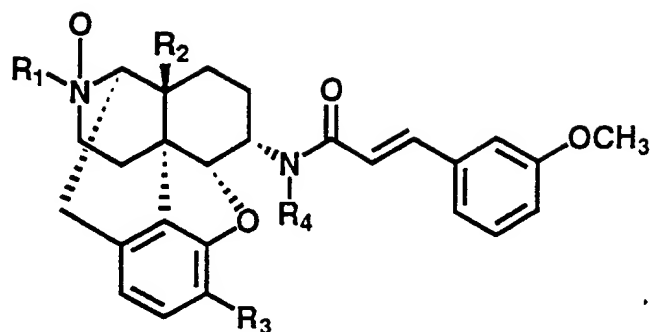


R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OAc	C2H5

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

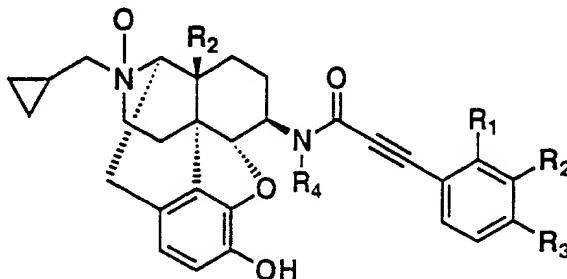


表 2 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

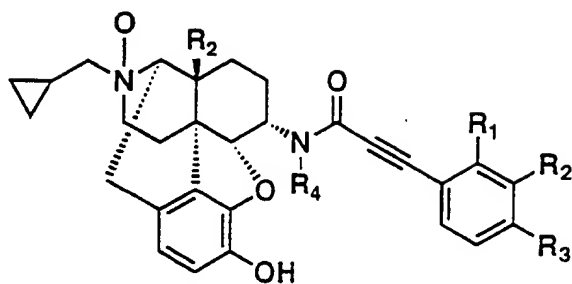
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

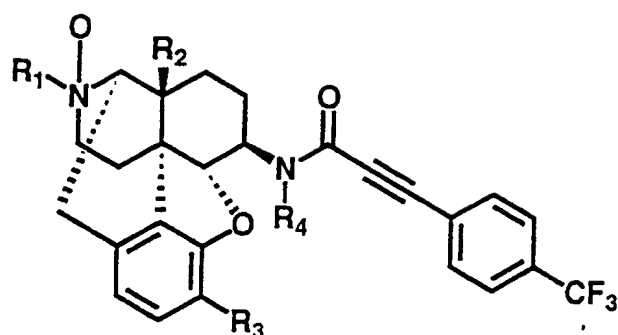
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

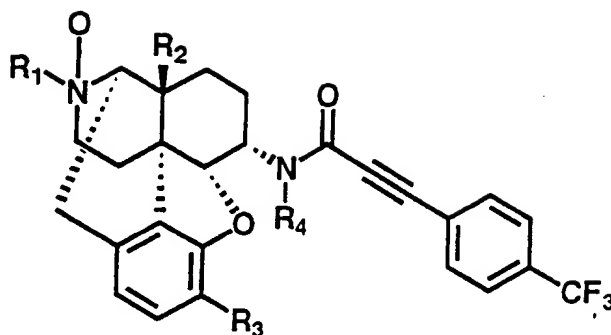
R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

表 2 の続き



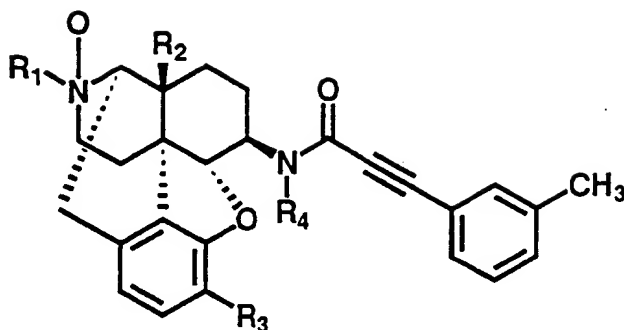
R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表 2 の続き



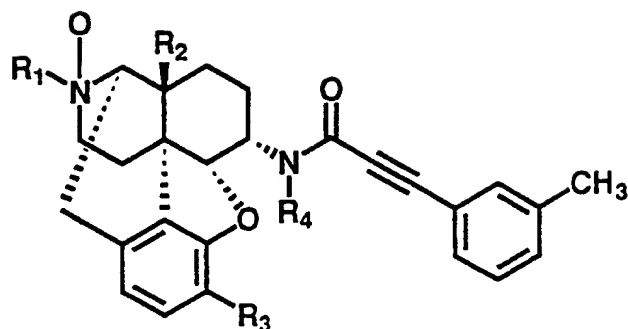
R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表 2 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表 2 の続き



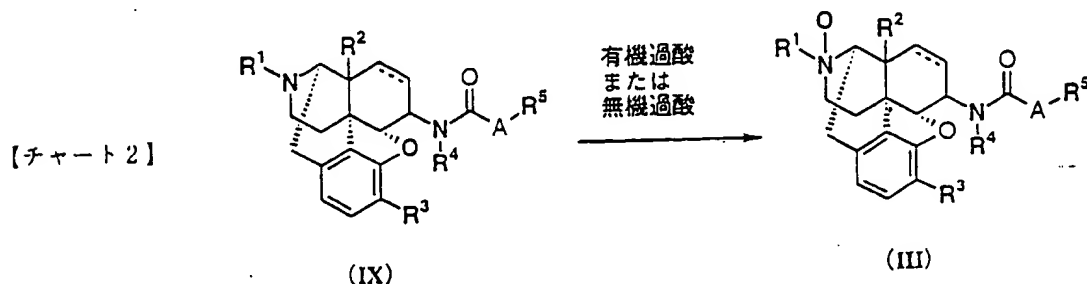
R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OAc	C2H5

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

本発明の一般式 (III) で示される化合物は具体的には以下の方法で得ることが

できる。

一般的にはチャート2に示すように、一般式 (IX) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および A は一般式 (III) の定義に同じ) で表される 17 位 3 級アミンを、*m*-クロロ過安息香酸、過蟻酸、過酢酸、過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸および過フタル酸などの有機過酸で酸化することにより得ることができるがこれらに限られるものではない。



この酸化に用いる 17 位 3 級アミン体 (IX) は、日本特許第 2 5 2 5 5 5 2 号に示される方法に従って製造することができる。17 位 3 級アミン体 (IX) を 3 級アミン N-オキシド体 (III) に転化するのに使用できる酸化剤は多数存在する。*m*-クロロ過安息香酸は一般的に迅速に反応して N-オキシドを生成するので便利である。しかしながら、その他の有機過酸、例えば過蟻酸、過酢酸、過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸および過フタル酸などを用いてもよい。あるいはまた、3 級アミンを酸、例えば蟻酸、酢酸またはトリフルオロ酢酸に溶解し、そして 3 % ~ 5 0 % 濃度、好ましくは 3 0 % ~ 5 0 % 濃度の水性過酸化水素を添加することにより酸化剤を反応系内で生成させてもよい。溶媒としては、ハロゲン系溶媒、例えばメチレンクロリド、クロロホルム、または 1, 2-ジクロロエタン、あるいは芳香族系溶媒、例えばベンゼンまたはトルエン、あるいはエーテル系溶媒、例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン、あるいはアルコール系溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、または第 3 ブタノールを反応媒質として用いてよく、あるいは、酸化剤を反応系内で生成させる場合には、その酸を所望により反応媒質として用いてもよい。

前述の如き有機過酸を用いる代わりに、過酸化水素などの過酸化物を用いてもよい。水性過酸化水素を単独で 3 % ~ 5 0 % の濃度で用いてもよく、あるいは、



それを前掲の例の如き溶媒中で用いてもよい。使用し得るその他の酸化剤には、オゾン、第3ブチルヒドロペルオキシド、およびクメンヒドロペルオキシドが含まれる。

一般に、酸化剤は0℃～溶媒の沸点、より特定のには室温～溶媒の沸点の温度で、数分～3日間、より特定のには1時間～24時間用いられる。前記過酸化物は3級アミン1当量に対し過酸化物1当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば10%～100%過剰あるいはそれ以上の過剰の過酸化物を用いてもよい。反応終了時に過剰の過酸化物が存在している場合（ヨウ素・澱粉紙により極めて容易に検出される）には、無機還元剤例えば重亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸ナトリウム、金属触媒例えば炭素またはアルミナに担持した5%白金またはパラジウム、または有機還元剤、例えばジメチルスルフィドを添加することにより処理することができる。

3級アミンオキシドの製造に使用できるその他の酸化剤としては、溶媒（例えばクロロホルム、メチレンクロリド、フレオンまたはメタノール）中のオゾン、シリカゲルに吸着したオゾン、および所望により触媒例えばバナジウム化合物の存在下でのヒドロペルオキシド、例えば第3ブチルヒドロペルオキシドが挙げられる。

コストが重要となる場合、例えば工業規模で製造する場合、好ましい反応剤は第3ブタノールを溶媒とする30%～50%水性過酸化水素である。例えば数kgのモルヒナン誘導体（一般式（IX））は、それを沸騰第3ブタノール中の50%水性過酸化水素と2.5時間反応させることによりモルヒナン-N-オキシド誘導体（一般式（III））に酸化することができる。

また、本κ受容体作動薬の一般式（IV）に示す化合物の中では、トランス-2-（3,4-ジクロロフェニル）-N-メチル-N-〔2-（1-ピロリジニル）シクロヘキシル〕アセタミド、トランス-N-メチル-N-〔2-（1-ピロリジニル）シクロヘキシル〕ベンゾ〔b〕チオフェン-4-アセタミド、（5β,7β,8α）-3,4-ジクロロ-N-メチル-N-〔7-（1-ピロリジニル）-1-オキサスピロ〔4,5〕デク-8-イル〕ベンゼンアセタミド、（5β,7β,8α）-N-メチル-N-〔7-（1-ピロリジニル）-1-オキサスピ

□ [4, 5] デク-8-イル] ベンゾ [b] フラン-4-アセタミド、(5β, 7β, 8α) -N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ [4, 5] デク-8-イル] ベンゼンアセタミドが好ましい。これら一般式 (IV) に示すκ受容体作動薬は、J. Szmuszkowicz et al., J. Med. Chem., 25, 1125 (1982)、D. C. Horwell et al., U. S. Patent Appl. 558737 (1983)、J. Szmuszkowicz et al., Eur. Patent Appl. EP126612 (1984)、P. R. Halfpenny, D. C. Horwell et al., J. Med. Chem., 33, 286 (1990) に示される方法に従って製造することができる。

本κ受容体作動薬の一般式 (V) に示す化合物の中では、メチル 4-[(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル] -3-[(1-ピロリジニル) メチル] -1-ピペラジンカルボキシレート、1-[(4-トリフルオロメチルフェニル) アセチル] -2-[(1-ピロリジニル) メチル] ピペリジン、1-[(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル] -2-[(1-ピロリジニル) メチル] ピペリジン、1-[(3, 4-ジクロロフェニル) アセチル] -4, 4-エチレンジオキシ-2-[(1-ピロリジニル) メチル] ピペリジンが好ましい。これら一般式 (V) に示すκ受容体作動薬はA. Naylor et al., J. Med. Chem., 36, 2075 (1993)、V. Vecchiotti et al., J. Med. Chem., 34, 397 (1991)、ibid. Eur. Patent Appl. EP232, 612 (1987)、EP260, 041 (1988)、EP275, 696 (1988)、D. I. C. Scopes et al., J. Med. Chem., 35, 490 (1992) に示される方法に従って製造することができる。

本κ受容体作動薬の一般式 (VI) に示す化合物の中では、3-(1-ピロリジニルメチル) -4-[5, 6-ジクロロ-1-インダンカルボニル] -テトラヒドロ-1, 4-チアジンが好ましい。これら一般式 (VI) に示すκ受容体作動薬は、WO 94/05646 に示される方法に従って製造することができる。

本κ受容体作動薬の一般式 (VII) に示す化合物の中では、2-(3, 4-ジク

ロロフェニル) -N-メチル-N-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル] アセタミドが好ましい。これら一般式 (VII) に示す  $\kappa$  受容体作動薬は、J. J. Barlow et al., J. Med. Chem., 34, 3149 (1991) に示される方法に従って製造することができる。

上記  $\kappa$  受容体作動薬の中で、一般式 (I)、(III)、(IV)、(V)、(VI) および (VII) で表される物質に対する薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

これら  $\kappa$  受容体作動薬は、医薬品用途にまで純化され、必要な安全性試験に合格した後、そのまま、または公知の薬理学的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として、経口または非経口的に投与することができる。

経口剤として錠剤やカプセル剤も用いるが、皮膚疾患治療用としては外用剤が好ましい。外用剤としては、油脂（好ましくは植物油、動物油、臘、脂肪酸、脂肪アルコール、鉱油、テレピン油、ワセリン等）、溶媒（好ましくは水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、イソプロピルアルコール、エーテル等）、保存剤（好ましくはパラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、ベンザルコニウム、ベンゼトニウム、プロピレングリコール、クロブタノール、ベンジルアルコール、エタノール等）、安定剤（好ましくはトコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、亜硫酸塩、エドト酸二ナトリウム等）、陰イオン性界面活性剤（好ましくはカリ石鹼、薬用石鹼、ウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸アルミニウム、リノール酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等）、非イオン性界面活性剤（好ましくはモノステアリン酸グリセリル、ソルビタン脂肪酸部分エステル類、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポ

リオキシル 40、マクロゴール類、ラウロマクロゴール、ポリオキシエチレン 160 ポリオキシプロピレン 30 グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸部分エステル類等)、陽イオン性界面活性剤(好ましくは塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等)、粉末類(好ましくは酸化亜鉛、亜鉛華デンプン、カオリン、次硝酸ピスマス、酸化チタン、二酸化チタン、イオウ、無水ケイ酸、タルク等)、保存剤(好ましくはパラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、p-クロロ-m-キシレノール、I r g a s a n、ヘキサクロロフェン等)、乳化剤(好ましくはアラビアゴム末、トラガント末、ベントナイト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース等)、湿潤剤(好ましくはグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、キチン誘導体、尿素、アミノ酸、糖アミノ酸等)を混合してベースとし、軟膏剤、クリーム剤、湿布剤、塗布剤、貼付剤等を調製するほか、外用液剤として用いることもできる。また、眼科用途としては点眼剤としても調製し得る。

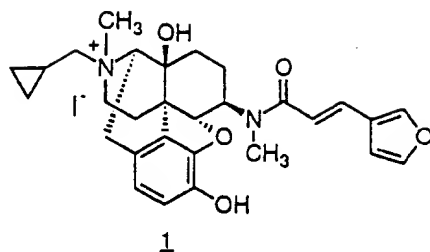
医薬組成物中の  $\kappa$  受容体作動薬の含量は特に限定されないが、経口剤では1服用あたり通常  $0.1 \mu\text{g} \sim 1000 \text{mg}$ 、外用剤では1回塗布あたり通常  $0.001 \text{ng}/\text{m}^2 \sim 10 \text{mg}/\text{m}^2$  となるように調製される。

### 【実施例】

以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。ただし、下記実施例は例示のためにのみ記載するものであり、いかなる意味においてもこれに限定されない。

#### 実施例 1

17-シクロプロピルメチル-3, 14  $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-17-メチル-6  $\beta$ -(N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド) モルヒナニウム・ヨウ化物塩 1



17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6β-(N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド)モルヒナン2.0699g (4.3 mmol)、酢酸エチル60ml、メタノール6ml、ヨウ化メチル1.3 mlを封管容器に加え、100℃、封管下4日間攪拌した。反応溶液にメタノール60mlを加え、析出した固体を溶解後、濃縮し、得られた残渣に蒸留水400mlを加えた。この水溶液をクロロホルム(100ml×7)で洗浄後、水層を濃縮し得られた残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶し、得られた結晶を蒸留水500mlで溶解した。この水溶液をクロロホルム(100ml×3)で洗浄後、水層を濃縮し得られた残渣をメタノールで3回の再結晶をおこない、表題の化合物102mgが得られた。

mp 202.40-207.9℃ (分解)

NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.38(1H, m), 0.60(1H, m), 0.70(1H, m), 0.78(1H, m), 1.23 (1.4H, m), 1.32 (0.6H, m), 1.40-1.62(2H, m), 1.73(1H, m), 1.97-2.22(1H, m), 2.63 (1H, m), 2.75(1H, m), 2.84-2.95(1H, m), 2.87(1.8H, s), 3.02-3.20(1H, m), 3.10(1.2H, s), 3.22-3.35(1H, m), 3.44-3.70(1.6H, m), 3.58(3H, s), 3.85 (2H, m), 4.18(0.4H, m), 4.80(0.6H, d, J=7.8 Hz), 4.88(0.4H, d, J=8.3Hz), 5.86(0.4H, br s), 5.93(0.6H, br s), 6.36(0.6H, d, J=15.6Hz), 6.63(0.6H, s), 6.71(1H, s), 6.77(0.4H, d, J=8.3Hz), 6.84(0.6H, d, J=7.8Hz), 6.89 (0.4H, d, J=15.1Hz), 6.99(0.4H, s), 7.23(0.6H, d, J=15.6Hz), 7.36(0.4H, d, J=15.1Hz), 7.66(0.6H, s), 7.72(0.4H, s), 7.92(0.6H, s), 8.03 (0.4H, s), 9.33(0.4H, s), 9.72(0.6H, s).

IR (KBr)

ν 3460, 1649, 1595, 1454, 1410, 1321, 1158, 1139, 596 cm<sup>-1</sup>.

Mass (FAB)

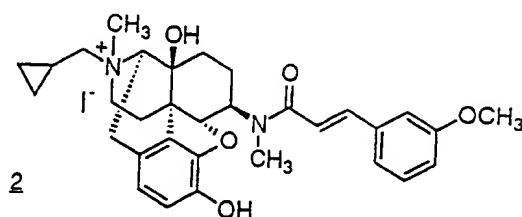
 $m/z$  491 (M+H)<sup>+</sup>.元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>I<sub>1</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値 : C, 55.51; H, 5.78; N, 4.46; I, 20.22.

実測値 : C, 55.50; H, 5.86; N, 4.45; I, 20.23.

## 実施例 2

17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-17-メチル-6β-(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナニウム・ヨウ化物塩 2



17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6β-(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン2.0014g (3.9mmol)、テトラヒドロフラン40ml、ヨウ化メチル1.3mlを封管容器に加え、100℃、封管下8日間撹拌した。反応溶液にメタノール60mlを加え、析出した固体を溶解後、濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール混合液120mlで溶解し、蒸留水200ml×3で抽出した。水層を濃縮し得られた残渣をメタノール-蒸留水で4回の再結晶をおこない、表題の化合物295mgが得られた。

mp 176.0-183.0℃ (分解)

NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 0.37(1H, m), 0.60(1H, m), 0.70(1H, m), 0.77(1H, m), 1.23(1.4H, m), 1.35(0.6H, m), 1.43-1.63(2H, m), 1.74(1H, m), 2.02-2.22(1H, m), 2.62(1H, m), 2.75(1H, m), 2.83-2.96(1H, m), 2.90(1.8H, s), 3.04-3.19(1H, m), 3.15(1.2H, s), 3.23-3.35(1H, m), 3.50(0.6H, s), 3.53(0.4H, s), 3.59(3H, s), 3.68(0.6H, m), 3.78(1.8H, s), 3.80(1.2H, s), 3.85(2H, m), 4.21(0.4H, m).

4.82 (0.6H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.89 (0.4H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 5.87 (0.4H, br s), 5.94 (0.6H, br s), 6.63 (0.6H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 6.72 (0.8H, s), 6.76 (0.6H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.81 (0.6H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.92 (0.6H, dd,  $J=8.2$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 6.96 (0.4H, dd,  $J=8.2$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.00 (0.6H, m), 7.09 (0.6H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.17 (0.4H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 7.24–7.30 (2H, m), 7.33 (0.4H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.42 (0.4H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 9.35 (0.4H, s), 9.63 (0.6H, s).

IR (KBr)

$\nu$  3410, 1642, 1595, 1491, 1460, 1410, 1321, 1274, 857, 793  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass (FAB)

$m/z$  531 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

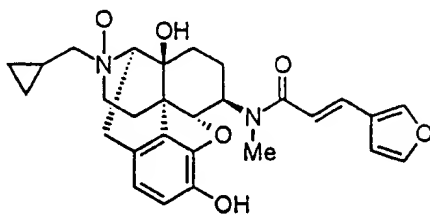
元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{I} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.89; H, 6.01; N, 4.22; I, 19.11.

実測値: C, 57.80; H, 5.86; N, 4.22; I, 19.14.

### 実施例 3

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6 $\beta$ -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン-N-オキシド 3



3

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6 $\beta$ -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン600mg(1.26mmol)をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、この溶液に0℃にてm-クロロ安息香酸348mgをテトラヒドロフラン8mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間30分攪拌した後、クロロホルム/メタノール=(4:1)混合液を加え、反応溶液中に析出した固

体を溶解した。この溶液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー  
 [塩基性アルミナ20g:クロロホルム/メタノール(10:0→10:1)]で精製後、酢酸  
 エチル-メタノールで再結晶し、表題の化合物 473mg (収率: 76%) が得られた。

mp 238-239.8 °C (分解)

NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.38(1H, m), 0.45(1H, m), 0.76(2H, m), 1.34(1H, m), 1.46(1H, m), 1.61(2H, m), 1.76(1H, m), 2.25(0.2H, m), 2.42(0.8H, m), 2.90-3.03(1H, m), 3.05(2.4H, s), 3.06-3.22(4.6H, m), 3.41(2H, m), 3.72(0.8H, m), 3.79(1H, m), 4.58(0.2H, m), 4.67(0.8H, d, J=7.0Hz), 4.75(0.2H, d, J=7.0Hz), 6.35(0.8H, d, J=15.3Hz), 6.59(0.2H, d, J=8.2Hz), 6.61(0.2H, d, J=15.3Hz), 6.64(0.8H, d, J=8.2Hz), 6.68(0.8H, s), 6.83(0.2H, d, J=8.2Hz), 6.91(0.8H, d, J=8.2Hz), 7.32(0.8H, d, J=15.3Hz), 7.33(1H, s), 7.38(0.8H, s), 7.43(0.2H, s), 7.55(0.2H, d, J=15.3Hz), 7.62(0.2H, s), 9.49(1H, br s), 12.12(1H, br s).

IR (KBr)

ν 3420, 1653, 1605, 1504, 1408, 1321, 1160, 872 cm<sup>-1</sup>.

Mass (FAB)

m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>.

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0.2AcOEtとして

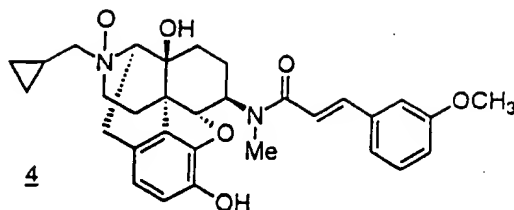
計算値: C, 67.80; H, 6.64; N, 5.49.

実測値: C, 67.80; H, 6.67; N, 5.65.

#### 実施例 4

17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキ  
 シ-6β-(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン-N-オキ  
 シド 4





17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシー-6 $\beta$ -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン405mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸225mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を10分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約40分攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶し、表題の化合物329mg(収率:79%)を得た。

mp 234-236.8℃(分解)

NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 0.35(1H, m), 0.42(1H, m), 0.74(2H, m), 1.34(1H, m), 1.45(1H, m), 1.61(2H, m), 1.72(1H, m), 1.81(2H, m), 2.24(0.3H, m), 2.41(0.7H, m), 2.86-2.97(1H, m), 2.97-3.14(2H, m), 3.06(2.1H, s), 3.15(0.9H, s), 3.32-3.44(2H, m), 3.70-3.80(1.7H, m), 3.83(3H, s), 4.62(0.3H, m), 4.70(1H, d, J=7.9Hz), 6.57-6.68(0.7H, m), 6.58(0.3H, d, J=7.9Hz), 6.62(0.7H, d, J=8.2Hz), 6.77(0.7H, dd, J=8.2 and 2.1Hz), 6.82(0.3H, d, J=8.2Hz), 6.84(0.7H, d, J=8.2Hz), 6.86(1H, d, J=15.6Hz), 6.91(0.3H, dd, J=8.2 and 2.1Hz), 6.94(0.7H, d, J=7.3Hz), 7.03(0.3H, s), 7.11(0.3H, d, J=7.6Hz), 7.15(0.7H, t, J=7.9Hz), 7.29(0.3H, t, J=7.9Hz), 7.40(0.7H, d, J=15.6Hz), 7.62(0.3H, d, J=15.3Hz), 9.00(1H, br s), 12.15(1H, br s).

IR (KBr)

$\nu$  3420, 1647, 1593, 1495, 1408, 1321, 1160, 917, 855 cm<sup>-1</sup>.

Mass (FAB)

m/z 533 (M+H)<sup>+</sup>.

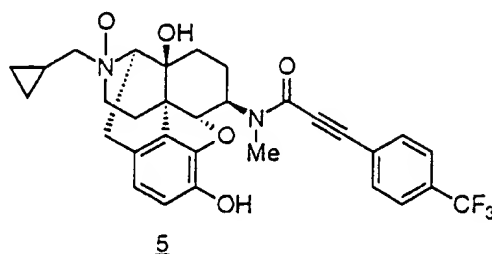
元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値 : C, 69.20; H, 6.86; N, 5.21.

実測値 : C, 69.11; H, 6.87; N, 5.21.

### 実施例 5

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン-N-オキシド 5



17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン413mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸205mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶、濾取、真空乾燥後、表題の化合物304mg (収率 : 74%) を得た。

mp 205-208 °C (分解)

NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  0.37(1H, m), 0.44(1H, m), 0.76(2H, m), 1.35(0.2H, m), 1.47(1.8H, m), 1.62(2H, m), 1.75(0.2H, m), 1.82(0.8H, m), 2.27(0.2H, m), 2.42(0.8H, m), 2.92(0.8H, m), 2.99(0.2H, m), 3.02-3.12(2H, m), 3.05(2.4H, s), 3.12-3.22(2H, m), 3.31(0.6H, s), 3.40(2H, m), 3.79(1H, m), 4.22(0.8H, m), 4.50(0.2H, m), 4.74(0.8H, d, J=7.9Hz), 4.76(0.2H, d, J=7.9Hz), 6.00-7.20(1H, br s), 6.56-6.64(1.8H, m), 6.83(0.2H, d, J=7.9Hz), 7.40(1.6H, d,

$J=7.9\text{Hz}$ ),  $7.55(1.6\text{H}, d, J=8.2\text{Hz})$ ,  $7.64(0.4\text{H}, d, J=8.5\text{Hz})$ ,  $7.66(0.4\text{H}, d, J=8.5\text{Hz})$ ,  $12.22(1\text{H}, br s)$ .

IR (KBr)

$\nu$  3420, 2224, 1615, 1506, 1408, 1325, 1170, 1129,  $1067\text{ cm}^{-1}$ .

Mass (FAB)

$m/z$  569 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

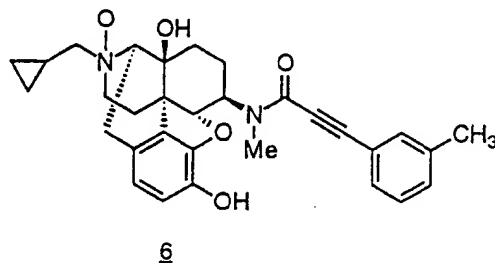
元素分析値  $C_{31}H_{31}N_2O_5F_3 \cdot 0.2C_6H_{12} \cdot 0.1AcOEt$  として

計算値: C, 65.89; H, 5.80; N, 4.71; F, 9.59.

実測値: C, 65.71; H, 5.86; N, 4.73; F, 9.52.

### 実施例 6

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシー-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン-N-オキシド 6



17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシー-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン408mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸244mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶、濾取、真空乾燥後、表題の化合物269mg (収率: 64%)を得た。

mp 192.0-202.0℃ (分解)

NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  0.37(1H, m), 0.44(1H, m), 0.75(2H, m), 1.35(0.3H, m), 1.40-1.53(1.7H, m), 1.54-1.66(2H, m), 1.68-1.85(2H, m), 2.20-2.32(0.3H, m), 2.31(2.1H, s), 2.36(0.9H, s), 2.36-2.45(0.7H, m), 2.86-3.00(1H, m), 3.00-3.22(3H, m), 3.03(2.1H, s), 3.31(0.9H, s), 3.34-3.46(2H, m), 3.77(0.3H, m), 3.79(0.7H, m), 4.30(0.7H, m), 4.50(0.3H, m), 4.73(0.7H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.75(0.3H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.20-7.20(1H, br s), 6.59(0.3H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.60(0.7H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.63(0.7H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.82(0.3H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.04(0.7H, s), 7.08(0.7H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.13-7.20(1.4H, m), 7.23(0.3H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.26(0.3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.35(0.3H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.37(0.3H, s), 12.22(1H, br s).

IR (KBr)

$\nu$  3410, 2218, 1622, 1489, 1439, 1408, 1377, 1321, 1125, 1033, 915, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass (FAB)

$m/z$  515 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 : 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 71.11; H, 6.74; N, 5.35.

実測値 : C, 71.16; H, 6.73; N, 5.37.

## 実施例 7

モルモット回腸摘出標本を用いるオピオイド活性試験

Hartley系の雄性モルモットを使用した。モルモットを撲殺後、回腸を摘出し、栄養液で管空内を洗浄し、縦走筋のみを剥離した。この縦走筋を  $37^\circ\text{C}$  に保温したKrebs-Henseleit溶液 ( $\text{NaCl}$  135mM;  $\text{KCl}$  4.8mM;  $\text{CaCl}_2$  3.4mM;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2mM;  $\text{NaHCO}_3$  8.3mM;  $\text{MgSO}_4$  2.5mM; Glucose 11mM) を満たし、5%二酸化炭素、95%酸素を通気したマグヌス管に懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介して、0.1Hz、0.5msで行なった。組織収縮はIsomeric transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

$\mu$ 拮抗薬であるナロキソンまたは $\kappa$ 拮抗薬であるnor-BNIの存在あるいは非存在下、電気刺激による標本の収縮を50%抑制する濃度まで被験薬を累積的に添加し、各々IC50値を算出した。拮抗薬存在時および非存在時の効力差からKe値を以下の計算式で算出した。

$$Ke = [\text{添加した拮抗薬濃度}] / (IC_{50}\text{比} - 1)$$

$$IC_{50}\text{比} = \text{拮抗薬存在時の } IC_{50} / \text{拮抗薬非存在時の } IC_{50}$$

被験薬として化合物1, 2, 3, 4, 5, 6を用いた結果、表3に示すようにKe値( $\mu$ )、Ke値( $\kappa$ )の比をとると、 $Ke(\mu)/Ke(\kappa) = 182 \sim \infty$ となり、本発明の化合物は $\kappa$ 受容体に選択的な作動薬であることが示された。

表3. 化合物のモルモット回腸摘出標本を用いたオピオイド活性

	IC50 (nM)	Ke (nM)	
		ナロキソン (100 nM)	nor-BNI (5 nM)
<u>1</u>	1.94	16.67	0.03
<u>2</u>	6.71	98.2	0.54
<u>3</u>	1.06	-	0.02
<u>4</u>	4.09	28.7	0.09
<u>5</u>	1.55	29.5	0.19
<u>6</u>	11.3	75.1	0.89

#### 実施例8

##### マウス輸精管摘出標本を用いるオピオイド活性試験

ddY系雄性マウスを実験に供した。37℃に保温したKrebs-Henseleit溶液(NaCl 120.7mM; KCl 5.9mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 15.5mM; Glucose 11.5mM)を満たし、5%二酸化炭素、95%酸素を通気したマグナス管に、動物より摘出した輸精管を懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介

して0.1Hz、1.0msで行った。組織収縮はIsometric transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

$\mu$ 拮抗薬であるナロキソン、または $\delta$ 拮抗薬であるNTI、または $\kappa$ 拮抗薬であるnor-BNIの存在あるいは非存在下、電気刺激による標本の収縮を50%抑制する濃度まで被験薬を累積的に添加し、各々IC<sub>50</sub>値を算出した。拮抗薬存在時および非存在時の効力差からKe値を以下の計算式で算出した。

$$Ke = [\text{添加した拮抗薬濃度}] / (IC_{50}\text{比} - 1)$$

$$IC_{50}\text{比} = \text{拮抗薬存在時の} IC_{50}\text{値} / \text{拮抗薬非存在時の} IC_{50}\text{値}$$

被験薬として化合物1、2、3、4、5、6を用いた結果、表4に示すようにKe値( $\mu$ )、Ke値( $\kappa$ )およびKe値( $\delta$ )、Ke値( $\kappa$ )の比をとると、 $Ke(\mu)/Ke(\kappa) = 18 \sim \infty$ 、 $Ke(\delta)/Ke(\kappa) = 15 \sim \infty$ となり、本発明の化合物は $\kappa$ 受容体を選択的な作動薬であることが示された。

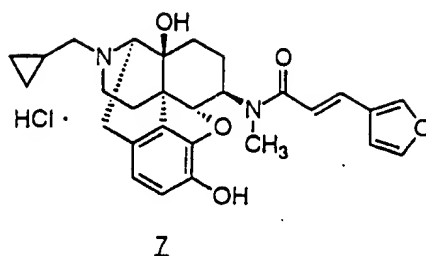
表4. 化合物のマウス輸精管摘出標本を用いたオピオイド活性

IC <sub>50</sub> (nM)		Ke (nM)		
		ナロキソン (30 nM)	NTI (10 nM)	nor-BNI (10 nM)
<u>1</u>	4.42	14.18	11.23	0.17
<u>2</u>	5.9	100	25	0.45
<u>3</u>	2.14	30.48	-	0.040
<u>4</u>	1.80	50	11	0.67
<u>5</u>	0.59	5.9	5.0	0.33
<u>6</u>	4.6	-	20	0.26

#### 実施例9

選択的な $\kappa$ 受容体作動性オピオイド化合物である(−)-17-(シクロプロピルメチル)-3,14β-ジヒドロキシ-4,5α-エポキシ-6β-[N-

メチルートランス-3-(3-フリル)アクリルアミド] モルヒナン塩酸塩 7



を生理食塩水に溶解し、 $40 \mu\text{g}/\text{ml}$  濃度の水溶液を調製した。この水溶液を成人男子下肢に生じた蕁麻疹の発赤部位3か所に、薬物濃度  $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  で塗布した。

その結果、塗布前、中等度の痒み（グレードとして++と設定）を感じていたが、塗布5分で痒みを全く感じなくなった（グレードとして-と設定）。痒みのない状態は約5時間持続した。

#### 実施例 10

女性アトピー性皮膚炎患者の腕および脚で強い痒み（グレードとして+++と設定）を感じる皮膚表面病巣に化合物 7 水溶液を塗布した。塗布部位は5カ所で、 $10 \text{cm}^2$  に約  $50 \mu\text{l}$  溶液で、塗布薬物濃度は  $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  であった。また比較として、インドメタシン・クリーム（薬物濃度  $7.5 \text{mg}/\text{g}$ ）を同様に  $75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  で塗布した。

その結果、表5のように、全塗布部分において、化合物 7 水溶液では塗布後5分で痒みは完全になくなり、強力な止痒作用を有することが判明した。また、痒みのない状態は少なくとも3時間は持続した。一方、インドメタシン・クリームでは痒みが残る感じがあり、止痒作用は化合物 7 の方が優れていることが判明した。

表5. アトピー性皮膚炎の痒みに対する $\kappa$ 受容体作動薬（化合物7）と  
インドメタシンの止痒作用

使用薬剤	痒みの程度（最大程度「+++」～なし「-」）			
	塗布前	塗布後 5分	塗布後 10分	塗布後 3時間
化合物7 水溶液	+++	-	-	-
インドメタシン クリーム	+++	+++	+	±

### 実施例11

$\kappa$ 受容体拮抗薬であるnor-BNIをDDY系マウスの背頸部皮下に投与し、その際に生じる痒みに由来する引っ掻き回数を、 $\kappa$ 受容体作動薬が抑制するか否かを検討した。尚、nor-BNIの代わりにpH4～6に調整した緩衝液をマウス背頸部に皮下投与した場合、引っ掻き行動を示さないことを確認している。

選択的な $\kappa$ 受容体作動性オピオイド化合物であるトランス-2-（3，4-ジクロロフェニル）-N-メチル-N-〔2-（1-ピロリジニル）シクロヘキシル〕アセタミド（U-50488Hと呼称）を生理食塩水に溶解し、この水溶液をマウスの腹腔内に1，3，および10mg/kgの用量で投与し、投与30分後、痒み誘発作用を有するnor-BNIの0.1%溶液を背頸部皮下に0.1ml/10g（体重）の割合で投与した。nor-BNI投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。

また、比較対照薬として抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンを生理食塩水に溶解し、この水溶液をマウスの腹腔内に0.3，1.0，および3.0mg/kgの用量で投与し、投与30分後、nor-BNIを同様に背頸部皮下に投与した。nor-BNI投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。さらに対照群として生理食塩水投与群を設けnor-BNI投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。上記試験は、全て1群10匹で実施した。

その結果、図1に示すように、生理食塩水投与群ではnor-BNIによる顕著な引っ掻き回数を示すが、U-50488H投与群では、nor-BNI投与



による引っ掻き回数を有意に減少し、強力な止痒作用を有することが判明した。一方、クロルフェニラミン投与群でも、引っ掻き回数は減少したが、減少程度は弱く、止痒作用はU-50488Hの方が優れていることが判明した。

## 実施例 1 2

ddY系雄性マウスを日本SLCより4週齢で入荷し、予備飼育をした後5週齢で利用した。実験の前日にマウスの吻側背部をバリカンを用いて除毛した。各化合物は10% DMSOに溶解した。被験薬物あるいは溶媒のいずれかをマウスの吻側背部皮下に投与し、その30分後に生理食塩水に溶解したCompound48/80 (100 μg/site) を50 μLの用量で除毛部位に皮内投与した。その後直ちに観察用ケージ (10x7x16cm) に入れ、以後30分間の行動を無人環境下にビデオカメラで撮影した。ビデオテープを再生し、マウスが後肢でCompound48/80投与部位の近傍を引っかく行動の回数をカウントした。1群8匹から10匹で実験を行った。

各被験化合物による引っかき行動の抑制率は下式で計算した。引っかき行動を減らす作用をもって被験化合物の止痒効果の指標とした。

$$\text{引っかき行動抑制率 (\%)} = \{ 1 - (A - C / B - C) \} \times 100$$

A = 被験薬物投与群の平均引っかき行動回数

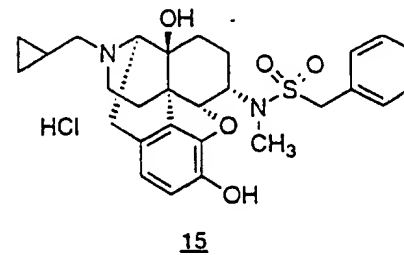
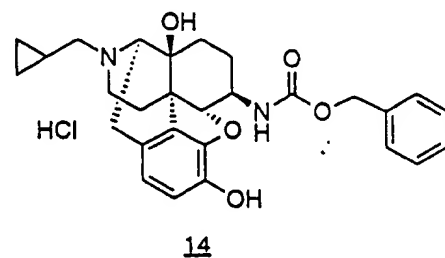
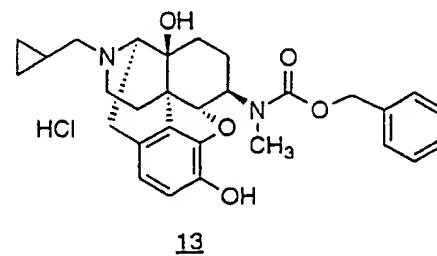
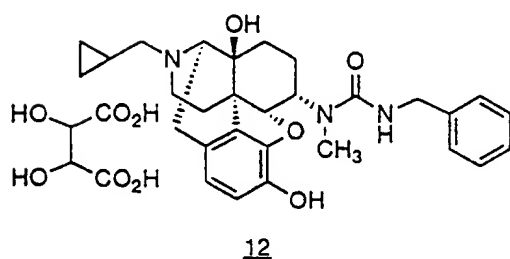
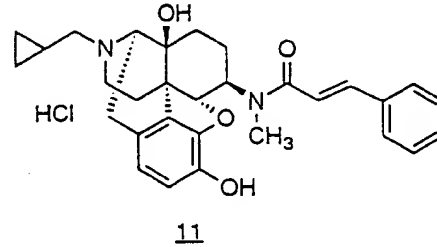
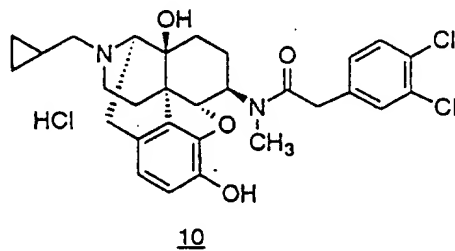
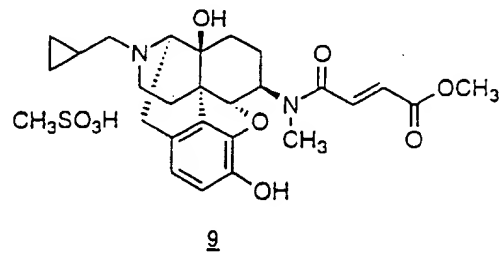
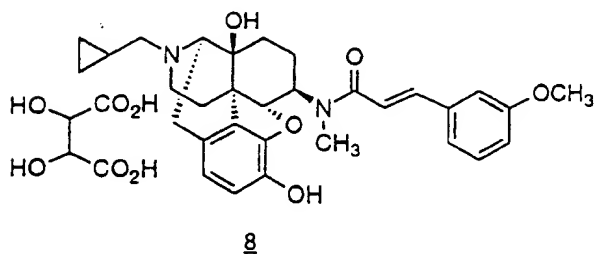
B = 被験薬物の代わりに溶媒を投与した群の平均引っかき行動回数

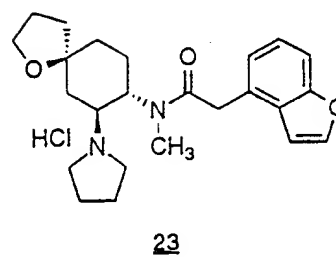
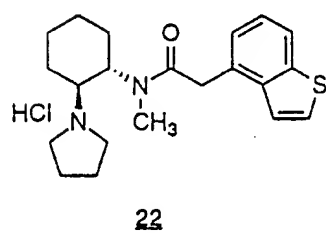
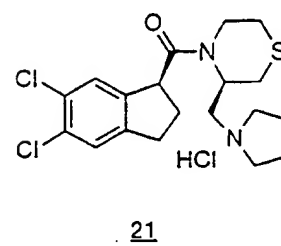
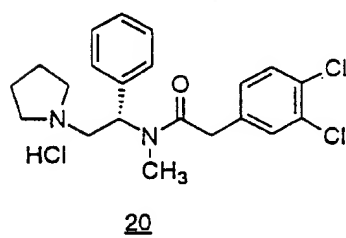
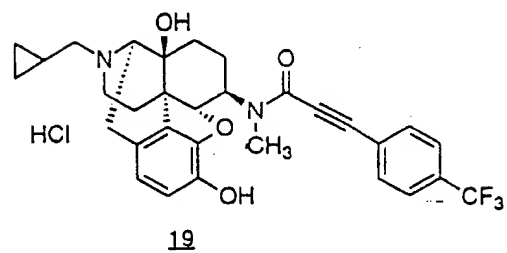
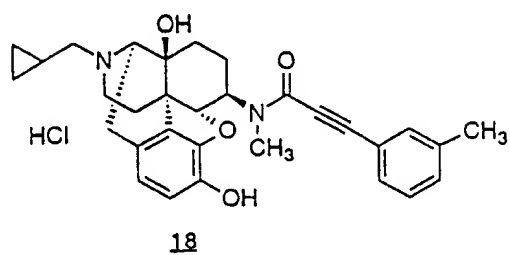
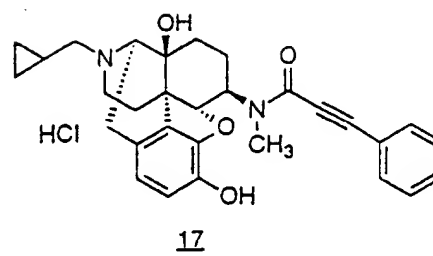
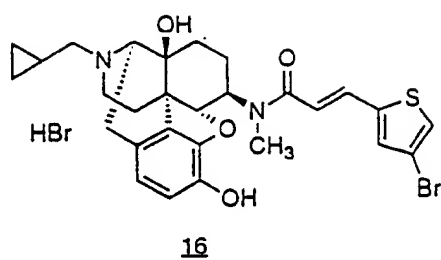
C = 起痒剤の代わりに溶媒を投与した群の平均引っかき行動回数

被験化合物として、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-17-メチル-6β-(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド) モルヒナニウム・ヨウ化物塩 2、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6β-[N-メチルトランス-3-(3-フリル) アクリルアミド] モルヒナン-N-オキシド 3、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒドロキシ-4, 5α-エポキシ-6β-[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) プロピオールアミド] モルヒナン-N-オキシド 5、17-シクロプロピルメチル-3, 14β-ジヒド

ロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン-N-オキシド 6、17-(シクロプロピルメチル)-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド] モルヒナン塩酸塩 7、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド) モルヒナン・酒石酸塩 8、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-(1, 4-ジオキソ-4-メトキシトランス-2-ブテニル)-N-メチル] モルヒナン・メタンスルホン酸塩 9、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(N-メチル-3, 4-ジクロロフェニルアセタミド) モルヒナン・塩酸塩 10、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(N-メチルシンナムアミド) モルヒナン・塩酸塩 11、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(N-メチル-N'-ベンジルウレイド) モルヒナン・酒石酸塩 12、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(N-メチルベンジルオキシカルバミド) モルヒナン・塩酸塩 13、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(ベンジルオキシカルバミド) モルヒナン・塩酸塩 14、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(N-メチルフェニルメタンスルホンアミド) モルヒナン・塩酸塩 15、17-(シクロプロピルメチル)-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-トランス-3-(4-ブromo-2-チオフリル)アクリルアミド] モルヒナン・臭化水素酸塩 16、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(フェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩 17、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩 18、17-シクロプロピルメチル-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチル

フェニル) プロピオルアミド] モルヒナン・塩酸塩 19、2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセタミド・塩酸塩 20、3-(1-ピロリジニルメチル)-4-[5, 6-ジクロロ-1-インダンカルボニル]-テトラヒドロ-1, 4-チアジン・塩酸塩 21、トランス-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]ベンゾ[b]チオフェン-4-アセタミド・塩酸塩 22、(5 $\beta$ , 7 $\beta$ , 8 $\alpha$ )-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4, 5]デカ-8-イル]ベンゾ[b]フラン-4-アセタミド・塩酸塩 23 を用いた。





結果を表6にまとめる。試験に用いた化合物は用いた用量で止痒効果を示した。

表6. 各種オピオイド $\kappa$ 作動薬の止痒効果

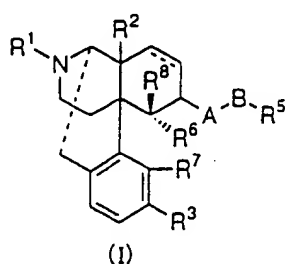
被験薬物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 <u>2</u>	1.0	41
化合物 <u>3</u>	0.0057	64
化合物 <u>5</u>	0.016	55
化合物 <u>6</u>	0.005	45
化合物 <u>7</u>	0.005	58
化合物 <u>8</u>	0.01	72
化合物 <u>9</u>	1.8	52
化合物 <u>10</u>	0.46	14
化合物 <u>11</u>	0.0018	45
化合物 <u>12</u>	0.07	39
化合物 <u>13</u>	0.07	47
化合物 <u>14</u>	0.31	46
化合物 <u>15</u>	1.88	56
化合物 <u>16</u>	0.0046	14
化合物 <u>17</u>	0.0066	90
化合物 <u>18</u>	0.03	92
化合物 <u>19</u>	0.03	40
化合物 <u>20</u>	0.006	62
化合物 <u>21</u>	0.0003	23
化合物 <u>22</u>	1.2	70
化合物 <u>23</u>	0.0069	46

#### 産業上の利用可能性

本発明の止痒剤は、オピオイド $\kappa$ 受容体作動薬を有効成分とすることを特徴とし、各種の痒みを伴う皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡など、および、痒みを伴う内臓疾患、例えば悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠などの痒みの治療に有用である。

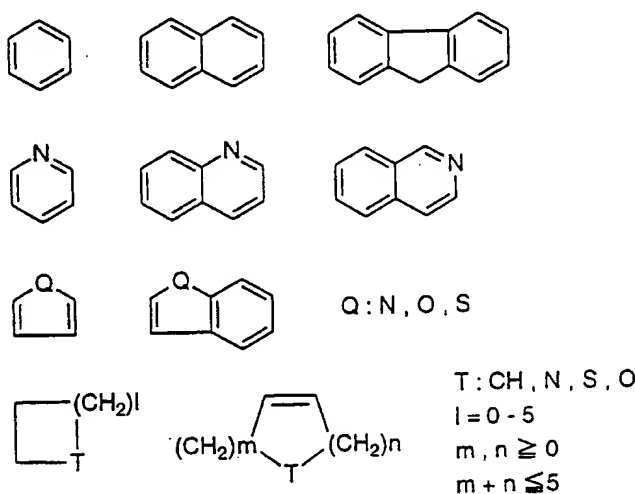
## 請求の範囲

1. オピオイド  $\kappa$  受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤。
2. オピオイド  $\kappa$  受容体作動性化合物がモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項 1 記載の止痒剤。
3. モルヒナン誘導体下記一般式 (I)



[式中、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリル、炭素数 1 から 5 のフラン-2-イルアルキルまたは炭素数 1 から 5 のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは  $-NR^9R^{10}$  を表し、 $R^9$ は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^{10}$ は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは  $-C(=O)R^{11}-$  を表し、 $R^{11}$ は、水素、フェニルまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、A は  $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$  または  $-XSO_2-$  (ここで X、Y、Z は各々独立して  $NR^4$ 、S または O を表し、 $R^4$  は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、式中  $R^4$  は同一または異なってもよい) を表し、B は原子価結合、炭素数 1 から 14 の直鎖または分岐アルキレン (ただし

炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されているとしてもよく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているとしてもよい)、2 重結合および/または 3 重結合を 1 から 3 個含む炭素数 2 から 14 の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素(ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されているとしてもよく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているとしてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を 1 から 5 個含む炭素数 1 から 14 の直鎖もしくは分岐の飽和もしくは不飽和炭化水素(ただしヘテロ原子は直接 A に結合することはない、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているとしてもよい)を表し、 $R^5$ は水素または下記の基本骨格:



のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されているとしてもよい)を表し、 $R^6$ は水素、 $R^7$ は水

素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、もしくは、 $R^6$  と  $R^7$  は一緒になって  $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$  を表し、 $R^8$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは炭素数 1 から 5 のアルカノイルを表す。また、一般式 (I) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるものである請求項 2 記載の止痒剤。

4. モルヒナン誘導体が一般式 (I) において、 $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 $R^2$ 、 $R^3$  が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、A が  $-XC(=Y)-$  (ここで、X は  $NR^4$ 、S、または O を表し、Y は O を表し、 $R^4$  は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$  または  $-XSO_2-$  (ここで、X は  $NR^4$  を表し、Y は O または S を表し、Z は  $NR^4$  または O を表し、 $R^4$  は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) であり、B が炭素数 1 から 3 の直鎖アルキレンであり、 $R^6$  と  $R^7$  とは一緒になって  $-O-$  であり、 $R^8$  が水素であるものである請求項 3 記載の止痒剤。

5. モルヒナン誘導体が一般式 (I) において、A が  $-XC(=Y)-$  または  $-XC(=Y)Z-$  (ここで、X は  $NR^4$  を表し、Y は O を表し、Z は O を表し、 $R^4$  は炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) であるものである請求項 4 記載の止痒剤。

6. モルヒナン誘導体が一般式 (I) において、 $R^5$  が水素または下記の基本骨格：



Q = O, S

のいずれかを持つ有機基 (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも



も一種以上の置換基により置換されていてもよい) で表されるものである請求項 4 記載の止痒剤。

7. モルヒナン誘導体が一般式 (I) において、A が  $-XC(=Y)-$  または  $-XC(=Y)Z-$  (ここで、X は  $NR^4$  を表し、Y は O を表し、Z は O を表し、 $R^4$  は炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) で表されるものである請求項 6 記載の止痒剤。

8. モルヒナン誘導体が一般式 (I) において、 $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 $R^2$  および  $R^3$  が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、A が  $-XC(=Y)-$  (ここで、X は  $NR^4$  を表し、Y は O を表し、 $R^4$  は炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) であり、B が  $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、または  $-CH_2S-$  であり、 $R^6$  と  $R^7$  が一緒になって  $-O-$  であり、 $R^8$  が水素であるものである請求項 3 記載の止痒剤。

9. モルヒナン誘導体が一般式 (I) において、 $R^5$  が水素または下記の基本骨格 :



のいずれかを持つ有機基 (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい) で表されるものである請求項 8 記載の止痒剤。

10. モルヒナン誘導体が一般式 (I) において、B が  $-CH=CH-$  または  $-$

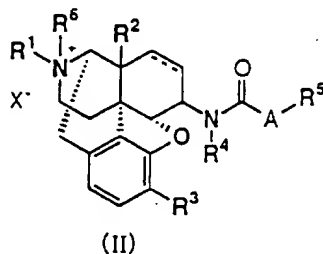
C≡C-のものである請求項8記載の止痒剤。

11. モルヒナン誘導体が一般式(I)において、R<sup>5</sup>が水素または下記の基本骨格：



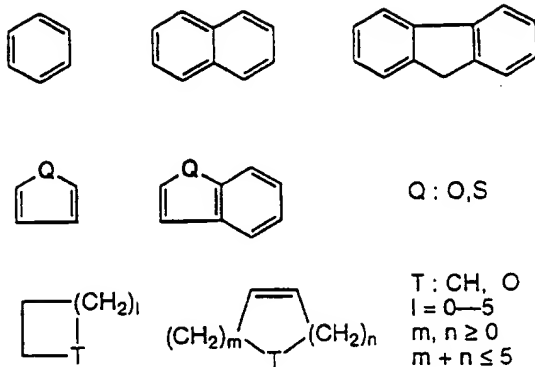
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）で表されるものである請求項10記載の止痒剤。

12. オピオイドκ受容体作動性化合物が下記一般式(II)



〔式中、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、R<sup>1</sup>は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、R<sup>2</sup>は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、R<sup>4</sup>は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、

—CH=CH—または—C≡C—を表し、R<sup>5</sup>は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R<sup>6</sup>は炭素数1から5のアルキル、アリルであり、X<sup>-</sup>はその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式（II）は（+）体、（-）体、（±）体を含む] で表されるモルヒナン4級アンモニウム塩誘導体である請求項2記載の止痒剤。

13. モルヒナン4級アンモニウム塩誘導体が一般式（II）において、R<sup>1</sup>がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、R<sup>4</sup>が水素または炭素数1から5の直鎖または分枝アルキルであり、Aが—CH=CH—、または—C≡C—であり、R<sup>6</sup>がメチルであるものである請求項12記載の止痒剤。

14. モルヒナン4級アンモニウム塩誘導体が一般式（II）において、R<sup>4</sup>がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項13記載の止痒剤。

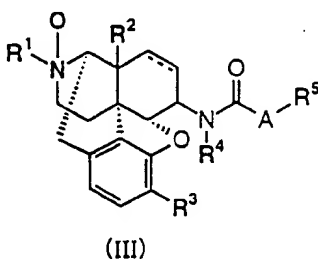
15. モルヒナン4級アンモニウム塩誘導体が一般式(II)において、 $R^5$ が下記の基本骨格:



のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい)で表されるものである請求項13記載の止痒剤。

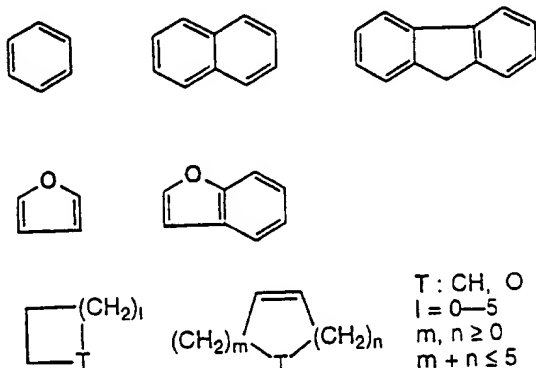
16. モルヒナン4級アンモニウム塩誘導体が一般式(II)において、 $R^4$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項15記載の止痒剤。

17. オピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物が下記一般式(III)



[式中、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5

のアルコキシを表し、 $R^4$ は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表し、 $R^5$ は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。また、一般式(III)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項2記載の止痒剤。

18. モルヒナン-N-オキシド誘導体が一般式(III)において、 $R^1$ がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 $R^2$ および $R^3$ が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 $R^4$ が水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキルであり、Aが $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ で表されるものである請求項17記載の止痒剤。

19. モルヒナン-N-オキシド誘導体が一般式(III)において、 $R^4$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項18記載の止痒剤。

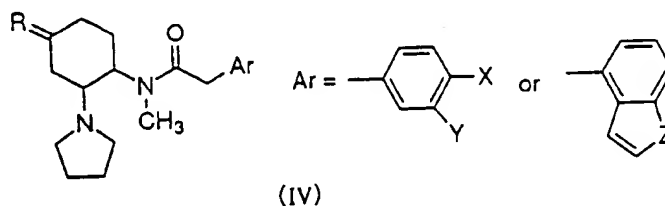
20. モルヒナール-N-オキシド誘導体が一般式 (III) において、 $R^5$ が下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）で表されるものである請求項18記載の止痒剤。

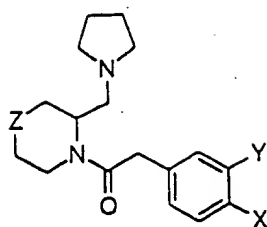
21. モルヒナール-N-オキシド誘導体が一般式 (III) において、 $R^4$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項20記載の止痒剤。

22. オピオイド  $\kappa$  受容体作動性化合物が、下記一般式 (IV)



[式中、Rは2つの水素または $-O-CH_2CH_2CH_2-$ であり、X、Yは独立して水素または塩素であり、ZはOまたはSを表す。また、一般式 (IV) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表される化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項1記載の止痒剤。

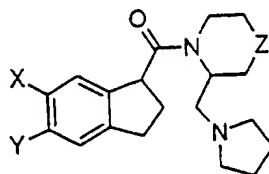
23. オピオイド  $\kappa$  受容体作動性化合物が、一般式 (V)



(V)

[式中、Xは水素、塩素、またはトリフルオロメチルであり、Yは水素または塩素であり、Zは $\text{CH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、または $\text{NCO}_2\text{CH}_3$ を表す。また、一般式(V)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表される化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項1記載の止痒剤。

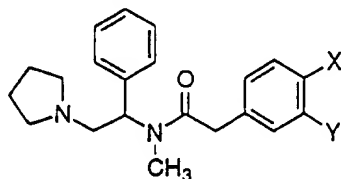
#### 24. オピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物が、一般式(VI)



(VI)

[式中、X、Yは独立して水素または塩素であり、Zは $\text{CH}_2$ 、O、またはSを表す。また、一般式(V)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表される化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項1記載の止痒剤。

#### 25. オピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物が、一般式(VII)



(VII)

[式中、X、Yは独立して水素または塩素を表す。また、一般式(VII)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表される化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である請求項1記載の止痒剤。

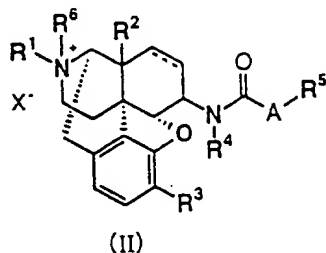
26. そう痒が皮膚疾患あるいは内蔵疾患に伴うものである、請求項1ないし25のいずれかに記載の止痒剤。

27. 請求項1ないし25のいずれかに記載のオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物の止痒剤としての使用。

28. 請求項1ないし25のいずれかに記載のオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物をそう痒を伴う患者に投与することを特徴とする痒みの治療方法。

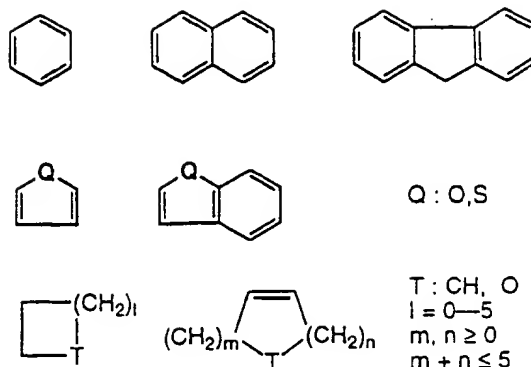
29. 請求項1ないし25のいずれかに記載のオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒用外用剤。

30. 一般式 (II)



[式中、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 $R^4$ は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 $R^5$ は下記の基本骨格：





のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 $R^6$  は炭素数 1 から 5 のアルキルまたはアリルであり、 $X^-$  はその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式 (II) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

3 1.  $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 $R^2$  および  $R^3$  が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 $R^4$  が水素または炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分枝アルキルであり、A が  $-CH=CH-$  または  $-C\equiv C-$  であり、 $R^6$  がメチルである請求項 3 0 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

3 2.  $R^4$  がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項 3 1 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

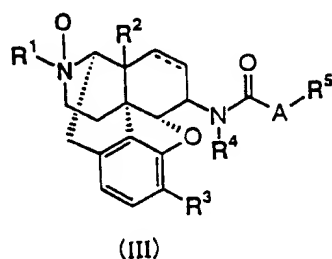
3 3. 一般式 (II) において、 $R^6$  が下記の基本骨格：



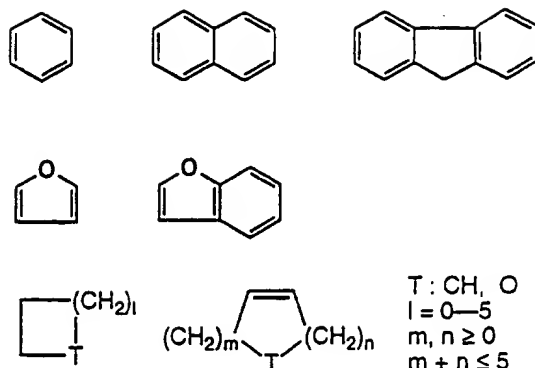
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）である請求項 3 1 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

3 4. 一般式 (II) において、 $R^4$  がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項 3 3 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体。

3 5. 一般式 (III)



[式中、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニルまたはアリルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、 $R^4$ は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリアルを表し、Aは炭素数 1 から 6 のアルキレン、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表し、 $R^5$ は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。また、一般式 (III) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

36.  $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 $R^2$  および  $R^3$  が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 $R^4$  が水素または炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分枝アルキルであり、A が  $-CH=CH-$  または  $-C \equiv C-$  である請求項 35 記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

37.  $R^4$  がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項 36 記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

38. 一般式 (III) において、 $R^5$  が下記の基本骨格：



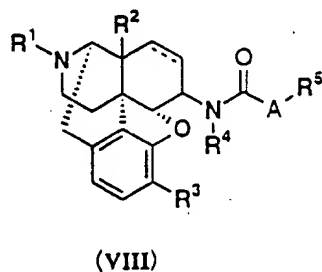
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）である請求項 36 記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

39. 一般式 (III) において、 $R^4$  がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項 38 記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

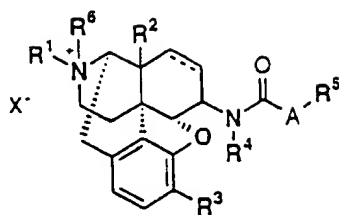
40. 請求項 30 ないし 34 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体を含んでなる医薬。

41. 請求項 35 ないし 39 記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を含んでなる医薬。

42. 一般式 (VIII)

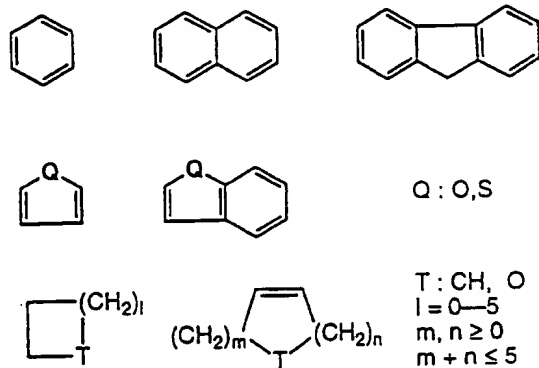


で表される 3 級アミンを、アルキル化剤を用いて 4 級アンモニウム塩化すること  
を特徴とする一般式 (II)



(II)

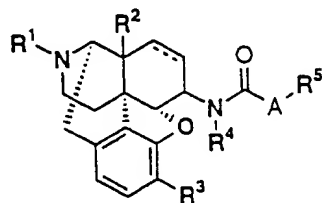
(上記一般式 (VIII) および (II) において、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、 $R^1$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 $R^4$ は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、 $A$ は炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 $R^5$ は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。）で表される化合物の製造法。

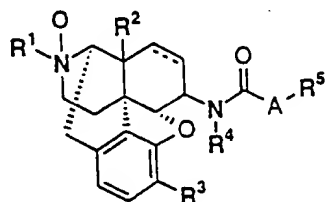
4 3. アルキル化剤が炭素数 1 から 5 のヨウ化アルキル、炭素数 1 から 5 の臭化アルキル、炭素数 1 から 5 の塩化アルキル、炭素数 1 から 5 のメタンスルホン酸アルキル、炭素数 1 から 5 のジアルキル硫酸、ヨウ化アリル、臭化アリルまたは塩化アリルである請求項 4 2 記載の製造法。

#### 4 4. 一般式 (IX)



(IX)

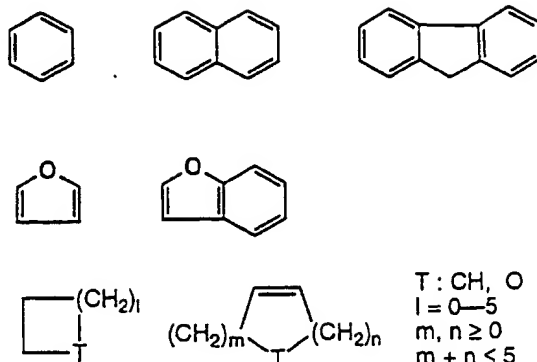
で表される 3 級アミンを、酸化剤を用いて酸化することを特徴とする一般式 (II I) で表される化合物の製造法。



(III)

(上記一般式 (IX) および (III) において、 $\cdots$ は二重結合又は単結合を表し、R<sup>1</sup>は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニルまたはアリルを表し、R<sup>2</sup>は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、R<sup>4</sup>は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリアルを表し、A は炭素数 1 から 6 のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、R<sup>5</sup>は

下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。）

4 5. 酸化剤が有機カルボン酸の過酸化物、過酸化水素、第 3 ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシドまたはオゾンである請求項 4 4 記載の製造法。

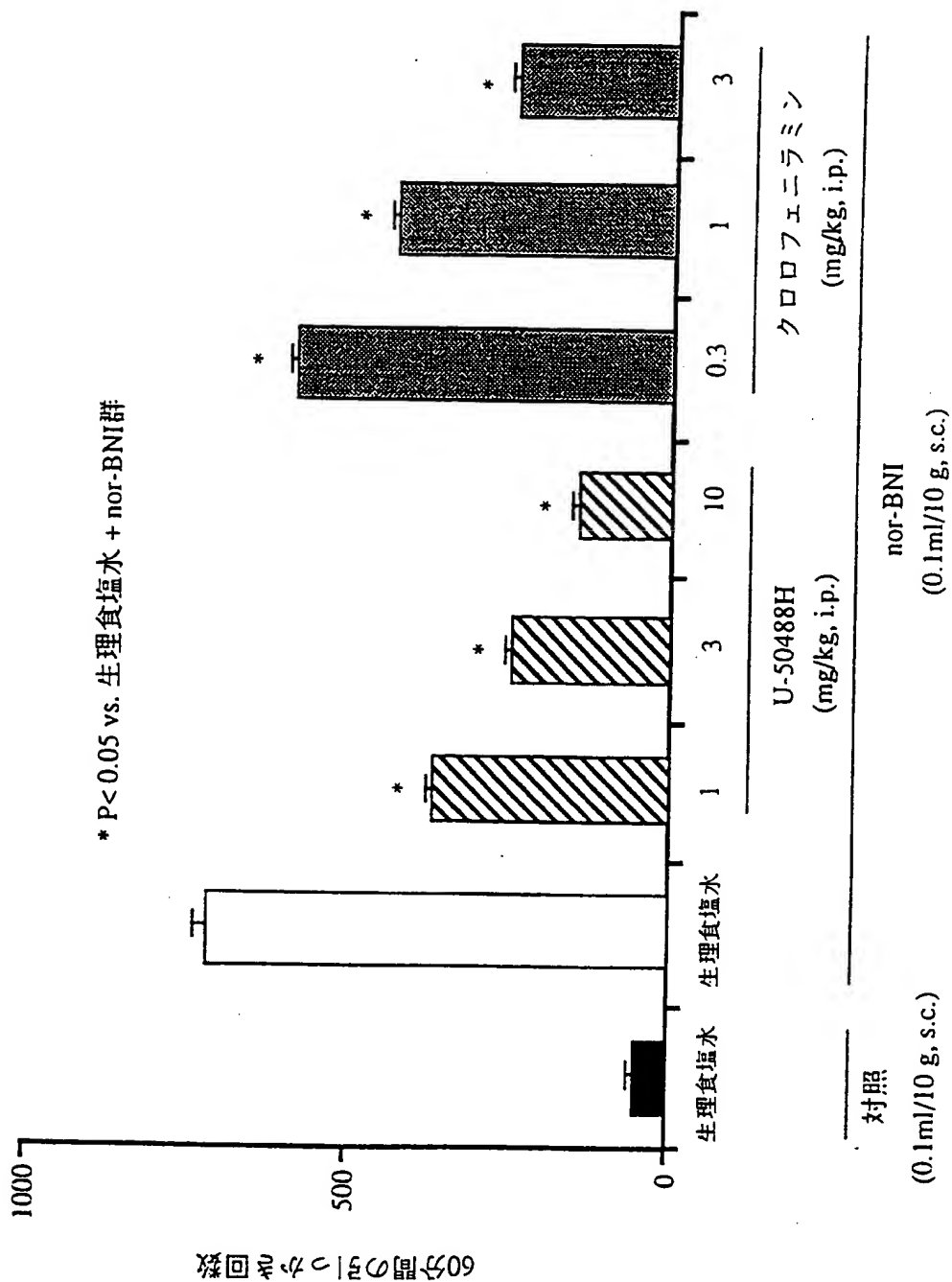


図1.  $\kappa$  受容体拮抗薬nor-BNI誘発の引き行動に対する $\kappa$  受容体作動薬U-50488Hの止痒効果



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04267

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/40, A61K31/54, C07D279/12, C07D295/14  
C07D491/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K31/40, A61K31/54, C07D279/12, C07D295/14  
C07D491/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/21843, A (Smithkline Beecham Farmaceutici S.p.A.), August 17, 1995 (17. 08. 95), Page 1 & JP, 9-508635, A	1-26, 29-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 9, 1998 (09. 02. 98)

Date of mailing of the international search report

February 17, 1998 (17. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04267

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27, 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions of claims 27 and 28 relate to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:


Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int cl <sup>o</sup> A61K45/00, A61K31/40, A61K31/54, C07D279/12, C07D295/14, C07D491/08		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int cl <sup>o</sup> A61K45/00, A61K31/40, A61K31/54, C07D279/12, C07D295/14, C07D491/08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/21843, A (SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S.P.A.) 17. 8月. 1995 (17. 08. 95) 第1頁 & JP, 9-508635, A	1-26, 29-45
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 02. 98	国際調査報告の発送日 17.02.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一  4C 8615 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 27, 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 27, 28 の発明は、治療による人体または動物の体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。